

**Die Behandlung der weiblichen Sterilität durch  
Pulsatile Gn-RH Stimulation ("ZYKLOMAT")**

**Sonja Michael**

Hess.  
München  
Jah



Aus der I. Frauenklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Josef Zander

DIE BEHANDLUNG DER WEIBLICHEN STERILITÄT DURCH  
PULSATILE Gn-RH STIMULATION ("ZYKLOMAT")

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Sonja Michael  
München  
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Mickan

Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Zander

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.7.84

## Inhaltsübersicht

Seite

|                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| A. Einleitung                        | 1   |
| 1. Der menstruelle Zyklus            | 2   |
| 2. Steuerung des menstruellen Zyklus | 3   |
| B. Material und Methode              | 5   |
| 1. Auswahl der Patienten             | 5   |
| a) Diagnose                          | 5   |
| b) Andrologie                        | 6   |
| c) Vorangegangene Therapie           | 9   |
| d) Funktionsteste                    | 10  |
| e) Einteilung in Gruppen             | 11  |
| 2. Gn-RH Infusion                    | 12  |
| a) "Zyklomat"                        | 13  |
| b) Funktionsmechanismus              | 14  |
| c) Durchführung                      | 16  |
| 3. Kasuistik                         | 18  |
| a) Gruppe I                          | 19  |
| b) Gruppe II                         | 48  |
| c) Gruppe III                        | 66  |
| C. Ergebnisse                        | 107 |
| D. Diskussion                        | 117 |
| E. Zusammenfassung                   | 130 |
| F. Literaturverzeichnis              | 132 |
| G. Lebenslauf                        | 143 |



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554009\\_0089](https://archive.org/details/IA41554009_0089)

## Einleitung

Ungefähr 10 bis 20% aller Ehen bleiben ungewollt kinderlos ( 77 ). Bei 30 bis 40% dieser Fälle besteht Sterilität von seiten des Mannes, zu 35 bis 45% ist die Frau steril. Der größte Prozentsatz (ca. 50%) der weiblichen Sterilität wird durch hormonelle Störungen hervorgerufen ( 41 ).

Diese können seit Ende der zwanziger Jahre mit der exogenen Anwendung von Hormonen behandelt werden ( 83 ).

Verschiedene Möglichkeiten haben sich in der Hormontherapie bewährt. Seit zwei Jahrzehnten gelten Humangonadotropine und Clomiphen als erfolgreiche Methode zur Ovulationsauslösung ( 35, 45, 77, 90 ).

Seit 1979 gibt es eine neue Behandlungsmöglichkeit für Patientinnen mit hypothalamischer Oligomenorrhoe oder hypothalamischer Amenorrhoe: die pulsatile Substitution des Hypothalamushormons Gn-RH ( 43, 51, 52, 53, 54, 70, 78 ).

In der vorliegenden Arbeit sollen die Ergebnisse dieser neuen hormonellen Behandlungsmethode bei einer größeren Gruppe von Patientinnen beschrieben werden.

Die Einordnung des Therapieprinzips in die physiologische Zyklussteuerung wird zunächst dargestellt.

## Der menstruelle Zyklus

Eine physiologische hormonale Stimulation wird durch die periodische Blutung bewiesen. Der Zyklus dauert durchschnittlich 28 Tage. Er läßt sich unterteilen in die proliferative Phase, die Ovulations-, die sekretorische- und die Menstruationsphase.

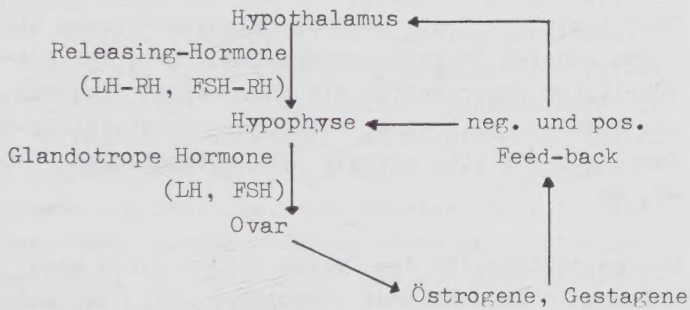
Im ersten Zyklusabschnitt, der Proliferationsphase, reifen unter dem Einfluß der hypophysären Gonadotropine (vor allem FSH) einzelne Follikel. Diese bilden unter anderem Östrogene. In der ovulatorischen Phase, meist um den 14. Zyklustag, findet kurzfristig ein starker Anstieg von LH (LH-peak) statt. Kurz darauf erfolgt der Eisprung (Ovulation). Die sekretorische- oder Lutealphase ist durch die Umwandlung des Follikels in ein Corpus luteum (Gelbkörper) gekennzeichnet. Außer Östrogenen wird jetzt vor allem Progesteron produziert. Wenn der Gelbkörper seine hormonale Funktion einstellt, sinken Östrogen- und Progesteronwerte ab. Anschließend beginnt die Menstruation.

Wird eine Eizelle befruchtet, wandert sie durch die Tuben in den Uterus, nistet sich dort ein und sezerniert ein neues Hormon: Choriongonadotropin (HCG). Dadurch unterbleibt die Rückbildung des Corpus luteum und es produziert zusammen mit der sich neu bildenden Plazenta in steigender Menge Östrogene und Gestagene ( 89 ).

## Steuerung des menstruellen Zyklus

Die Sekretion der weiblichen Sexualhormone wird nach dem Prinzip von Regelkreisen gesteuert. Beteiligt sind der Hypothalamus (lokalisiert im basalen Zwischenhirn), der Hypophysenvorderlappen, die Ovarien, sowie Östrogene und Gestagene im Blut.

Es ergibt sich folgendes Schema ( 33 ):



LH = Luteinisierendes Hormon

FSH = Follikel stimulierendes Hormon

RH = Releasing Hormon

Der Hypothalamus setzt bei neuronaler oder humoraler Reizung niedrig-molekulare Polypeptide frei, die man als Releasing-Hormone (LH-RH, FSH-RH, bzw. zusammengefaßt als Gn-RH) bezeichnet. Sie bewirken im Hypophysenvorderlappen (=Adenohypophyse) die Ausschüttung der dort gebildeten glandotropen Hormone (die hochmolekularen Glykoproteide LH und FSH). Diese wirken ihrerseits auf das Ovar und regen es zur Produktion und Sekretion der Steroidhormone (Östrogene, Gestagene) an.

Nach "klassischer" Vorstellung besteht die Regelung darin, daß Hypothalamus und Hypophyse die Ausschüttung ihrer Hormone reduzieren, wenn die Ovarialhormonkonzentration im Blut die "richtige" Höhe erreicht hat (negativer Feed-back).

Der Anstieg der Östrogene während der Ovulationsphase wirkt stimulierend auf die Gonadotropinsekretion der Hypophyse (positiver Feed-back) ( 33 ).

Knobil stellte fest, daß das Releasing-Hormon Gn-RH einen anderen Sekretionsmechanismus hat. Bei ausführlichen Experimenten mit Rhesusaffen erkannte er die Notwendigkeit einer ständigen pulsatilen Gn-RH-Sekretion für eine normale Zyklusstimulation ( 46, 47, 48 ).

Unregelmäßigkeiten des Zyklus können durch eine Störung in Hypothalamus, Hypophyse oder Ovar entstehen. Liegt die Ursache der Zyklusanomalie in einer Veränderung der Gn-RH-Sekretion des Hypothalamus, bezeichnet man die resultierende pathologische Veränderung als hypothalamische Oligomenorrhoe oder hypothalamische Amenorrhoe ( 50, 53 ).

Die vorliegende Arbeit untersucht die Behandlungsergebnisse bei Substitution des Releasing- Hormons Gn-RH.

## Material und Methoden

### Auswahl der Patientinnen

Für die Gn-RH Therapie wurden Patientinnen aus der Hormonsprechstunde der I. Frauenklinik der Universität München ausgewählt. Es handelte sich dabei um Frauen mit hypothalamischer Ovarialinsuffizienz und Kinderwunsch. Die klinischen Symptome waren in elf Fällen Oligomenorrhoe. Bei neunzehn Patientinnen bestand eine sekundäre Amenorrhoe über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten. Drei Patientinnen kamen mit der Vorgeschichte einer primären Amenorrhoe. Bei zwei Frauen bestand eine hyperprolaktinämische Amenorrhoe.

Alle Patientinnen hatten eine normale Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Sie befanden sich im Alter zwischen 22 und 41 Jahren.

(siehe dazu auch Tabelle 3, 4, 5)

Die Frauen kamen überwiegend aus guten sozialen Verhältnissen und hatten Berufe wie Lehrerin, Zahnärztin, Dozentin, höhere Beamtin oder Hausfrau. Allen gemeinsam war der dringende Kinderwunsch, der meist schon seit mehreren Jahren bestand.

Vor der Gn-RH Substitution wurde jeweils nach ausführlicher Anamnese eine vaginale Untersuchung vorgenommen, bei der auch das Zervikalsekret be-

urteilt wurde. Außerdem veranlaßte man die Messung der Basaltemperatur und Hormonanalysen im Serum (siehe Tabelle 1 und Abb. 1). Bei der Basaltemperatur erwartet man im Normalfall in der zweiten Zyklushälfte einen Anstieg der Temperatur um 0,4 bis 0,7 °C und somit einen biphasischen Verlauf ( 41 ). Die Bestimmung der Hormone LH, FSH, Östradiol, Progesteron und Prolaktin im Serum erfolgte mit dem Radioimmunoassay (RIA).

Vor der Behandlung mit Gn-RH wurden internistische (z.B. Schilddrüse), neurologische, ophtalmologische, röntgenologische (Hysterosalpingographie, Schädelaufnahme, Computertomogramm) oder operative (Laparoskopie, Pertubation) Untersuchungen veranlaßt.

Eine Fertilitätsuntersuchung des Ehemannes wurde jeweils durchgeführt. An der Dermatologischen Klinik und Poliklinik München wurden 13 Ehepartner untersucht. Als Diagnose ergab sich: in acht Fällen Asthenozoospermie, zweimal Oligoasthenozoospermie, sowie je einmal Teratoasthenozoospermie, Polyasthenozoospermie und Asthenozoospermie mit Varicozele. Die 20 übrigen Ehepartner wurden von niedergelassenen Dermatologen untersucht: das Spermogramm war bei diesen immer normal.

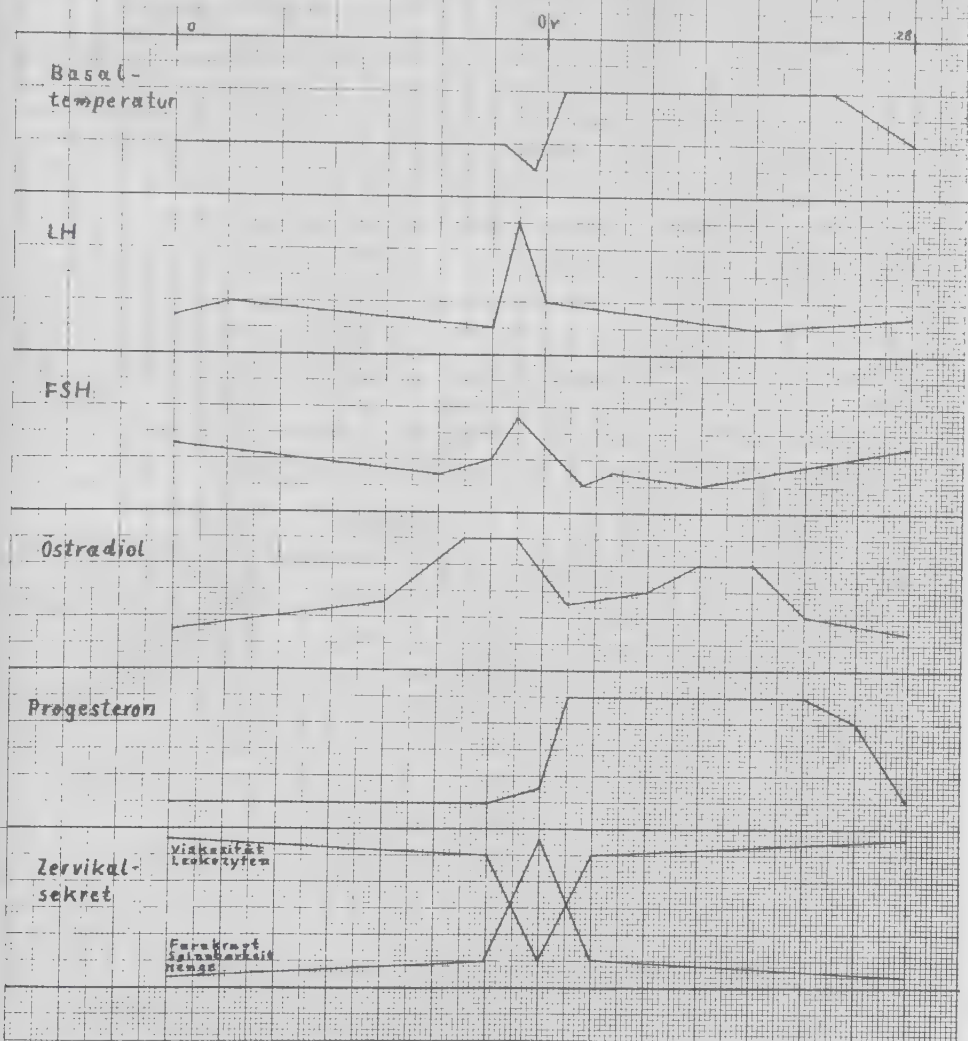


Abb. 1 : Schema der hormonellen Verhältnisse, der Basaltemperatur und des Zervikalsekrets im normalen menstruellen Zyklus (41, 77).

| Hormon         | Dimension | Prolifera-<br>tionsphase | Ovulations-<br>phase | Sekretions-<br>phase |
|----------------|-----------|--------------------------|----------------------|----------------------|
| LH             | U/l       | 10-20                    | 50-110               | 10-20                |
| FSH            | U/l       | 70-125                   | 180-250              | 60-100               |
| E <sub>2</sub> | ng/l      | 100-300                  | 300-600              | 100-300              |
| Prog.          | µg/l      | <2,0                     | 3-8                  | 10-25                |

Tab. 1 : Normalwerte der radioimmunologischen Bestimmung von LH, FSH, Östradiol und Progesteron während des menstruellen Zyklus ( 41, 77 ).

(FSH läßt sich durch Division mit dem Faktor 23, LH durch Division mit dem Faktor 3,6 von U/l in ng/ml umrechnen)

Fast alle Patientinnen hatten bis zur pulsatilen Gn-RH Behandlung bereits eine langjährige Hormontherapie hinter sich. Verwendet wurden Clomiphen und Humangonadotropine. Clomiphen ist ein synthetisch hergestelltes Stilbenderivat ( 76, 81 ). Bei Humangonadotropinen handelt es sich um Extrakte aus Menopausenurin, die LH und FSH enthalten ( 41 ). Mit Clomiphen konnte bei diesen Patientinnen keine Schwangerschaft erzielt werden, mit Humangonadotropinen wurden drei Patientinnen schwanger, zweimal endete die Gravidität als Abort (siehe Tabelle 2).

---

|                                                |    |         |
|------------------------------------------------|----|---------|
| Patientinnen insgesamt                         | 33 |         |
| Therapieversuch mit Clomiphen                  | 21 | (63,6%) |
| Ovulation                                      | 6  | (28,5%) |
| Gravidität                                     | 0  |         |
| Therapieversuch mit HMG/HCG                    | 15 | (45,5%) |
| Ovulation                                      | 15 | (100%)  |
| Gravidität                                     | 3  | (20%)   |
| Abort                                          | 2  |         |
| Überstimulierungsreaktion<br>mit Zystenbildung | 8  | (53,3%) |

---

Tab. 2 : Ovulations- und Schwangerschaftsrate bei Therapieversuch mit Clomiphen und HMG/HCG, der vorher durchgeführt wurde.

Vor Beginn der Therapie mit Gn-RH wurden bei jeder Patientin drei Funktionsteste durchgeführt: Gestagen-Test, Clomiphen-Test und LH-RH-Test.

Der Gestagen-Test prüft die Ansprechbarkeit des Endometriums. Nach Gabe eines oralen Gestagens (ohne Östrogenbeimischung) tritt bei positivem Ergebnis eine Abbruchblutung ein ( 44 ). Ein positiver Gestagen-Test macht folgende Aussage: es muß ein reaktionsfähiges Endometrium vorhanden sein; ferner muß dieses durch endogene Östrogene stimuliert worden sein, sonst hätte keine Progesteronentzugsblutung stattfinden können ( 77 ).

Der Clomiphen-Test eignet sich zur Funktionsprüfung von Hypothalamus und Hypophyse. Clomiphen wirkt als "Anti-Östrogen", hemmt also die Wirkung vorhandener Östrogene am Rezeptor und regt damit über Zwischenhirn und Hypophyse die Gonadotropinsekretion an ( 49 ). Dieser Test ist positiv, wenn nach oraler Verabreichung von Clomiphen (5 x 100 mg) eine Entzugsblutung resultiert, die geführte Basaltemperaturkurve biphasisch ist und ein Anstieg von FSH und LH im Serum zu verzeichnen ist ( 77 ). Ein positiver Clomiphen-Test spricht für einen intakten Feedback Mechanismus und für die Fähigkeit des Hypothalamus, auf die periphere Hormonkonzentration zu reagieren ( 41 ).

Der LH-RH-Test prüft die Hypophysenfunktion. 30 Minuten nach der intravenösen Injektion von 25 µg Gn-RH erwartet man bei positivem Ergebnis einen Anstieg von LH im Serum um etwa das Fünffache des Ausgangswertes, sowie einen geringeren und verzögerten Anstieg von FSH ( 77 ). Dabei wird nur eine Aussage über die aktuelle sekretorische Leistungs-

fähigkeit der Hypophyse gemacht ( 8 ). Ein negativer Ausfall des LH-RH-Tests weist entweder auf einen Hypophysendefekt hin, oder auf einen langfristigen Mangel des Hypothalamushormons Gn-RH ( 41 ).

Dem Ergebnis im Gestagen- und Clomiphen-Test entsprechend wurden die Patientinnen in drei Gruppen unterteilt:

Gruppe I : positiver Gestagen-Test, positiver Clomiphen-Test, (n = 11)

Die Patientinnen dieser Gruppe waren zwischen 25 und 41 Jahre alt. Sie litten unter relativ leichten hormonellen Störungen: siebenmal wurde eine Oligomenorrhoe diagnostiziert, zweimal eine durch Hyperprolaktinämie verursachte sekundäre Amenorrhoe und in zwei Fällen eine sekundäre Amenorrhoe, die nach Einnahme von Ovulationshemmern aufgetreten war. Der LH-RH-Test war bei der Gruppe I immer positiv. (siehe Tabelle 3)

Gruppe II : positiver Gestagen-Test, negativer Clomiphen-Test, (n = 7)

Dieses unterschiedliche Ergebnis im Gestagen- und Clomiphen-Test kommt offenbar dann zustande, wenn bei zu geringer hormoneller Stimulation die Gabe eines Gestagens, das direkt auf das Endometrium wirkt, eine Entzugsblutung auslösen kann. Andererseits aber reicht die kurzfristige Aufhebung der Östradiolwirkung durch Clomiphen scheinbar nicht aus, um sozusagen "obenherum" über Hypothalamus, Hypophyse und Ovar das Endometrium zu erreichen ( 53 ). Die Patientinnen der Gruppe II waren im Alter zwischen 22 und 31 Jahren. Drei Patientinnen hatten

eine sekundäre Amenorrhoe. Bei ihnen ergab sich nur eine schwache hypophysäre Reaktion beim LH-RH-Test. Die vier übrigen Patientinnen dieser Gruppe hatten eine hypothalamische Ovarialinsuffizienz mit den klinischen Symptomen der Oligomenorrhoe. Der LH-RH-Test zeigte bei ihnen hohe LH-Ausgangswerte und eine auffällig starke Reaktion auf die LH-RH Injektion.

(siehe Tabelle 4)

Gruppe III : negativer Gestagen-Test, negativer Clomiphen-Test, (n = 15)

Diese Patientinnen mit unzureichender endogener Östrogen-Aktivität waren zwischen 24 und 35 Jahre alt. Es handelte sich vor allem um Frauen mit seit längerer Zeit bestehender sekundärer Amenorrhoe. Drei Patientinnen hatten eine primäre Amenorrhoe. Der LH-RH-Test ergab bei sekundärer Amenorrhoe ein positives Ergebnis, bei primärer Amenorrhoe konnte keine hypophysäre Reaktion festgestellt werden.

(siehe Tabelle 5)

### Gn-RH Infusion

Für eine erfolgsversprechende Behandlung mit Gn-RH ist es sinnvoll, den physiologischen Vorgang nachzuahmen und Gn-RH in nicht zu hohen, gleichbleibenden Dosen in einem bestimmten Zeitrythmus zu verabreichen. Da Gn-RH als Peptid oral nicht wirksam ist, muß es injiziert werden. Um nicht ständig Injektionen geben zu müssen, wurde ein Gerät entwickelt, das über einen Venenkatheter vollautomatisch nach dem physiologischen Schema arbeitet ( 52 ):

der "Zyklomat" (Ferring Arzneimittel GmbH, Kiel). Der "Zyklomat" ist eine kleine tragbare Infusionspumpe. Er besteht aus einer peristaltischen Pumpe, die von einer Quarzuhr gesteuert und mit vier 1,5 Volt Batterien betrieben wird. Er hat eine Größe von ca. 7 x 3 x 6 cm und wiegt mit Batterien etwa 140 g (siehe Abb. 2 und Abb. 3).



Abb. 2

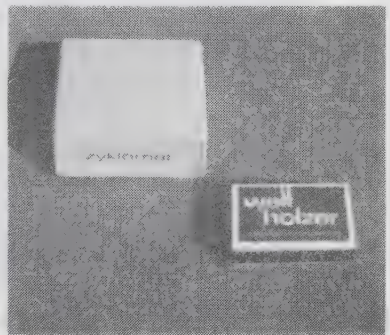


Abb. 3

Das zur "Zyklomat"-Pumpe gehörige "Zyklomat"-Set enthält das Hormon Gn-RH und die zum Anlegen und Gebrauch benötigten Utensilien:

Gn-RH 3,2 oder 0,8 mg, lyophilisiert und isoton, NaCl-Lösung, ein elastischer Gürtel mit Klettverschluß, vier Batterien; Körperkatheter mit Pumpenschlauch und Beutel, Armkatheter, Venenpunktionskanüle, Einmalkanülen, Einmalspritze, Tuberku-

linspritze, sowie Wundverband und sterile Tücher  
(siehe Abb. 4)



Abb. 4

Der "Zyklomat" wird folgendermaßen appliziert:

1. Die 3,2 mg Gn-RH-Lyophilisat werden mit 8 ml isotoner NaCl-Lösung aufgelöst und 1000 IE Heparin hinzugefügt (zur Vermeidung einer Blutgerinnung im Katheter).
  2. Die so hergestellte Lösung füllt man über den Körperkatheter in den Beutel und setzt diesen in die Pumpe ein.
  3. Mit weiteren 9000 IE Heparin wird der Venenkatheter durchgespült.
  4. Punktion einer geeigneten Vene am Unterarm.
- Der Venenkatheter wird gelegt und befestigt und

anschließend mit dem Körperkatheter verbunden.  
5. Die "Zyklomat"-Pumpe wird in den Gürtel eingelegt und unter der Kleidung fast unsichtbar getragen (siehe Abb. 5).



Abb. 5

Die "Zyklomat"-Pumpe arbeitet nach folgendem Prinzip: die programmierte Quarzuhr setzt die Pumpe automatisch alle 90 Minuten jeweils eine Minute lang in Betrieb. In diesem Zeitraum werden 50  $\mu$ l Lösung, das entspricht einer Gn-RH-Dosis von 20  $\mu$ g, aus dem Beutel in die Blutbahn abgegeben. Zur Kontrolle einer ordnungsgemäßen Funktion ist immer während des Pumpvorgangs ein Summton zu hören.

Der Inhalt eines Beutels reicht für eine Behandlungszeit von zehn Tagen. Falls eine längere Therapiedauer erwünscht ist, wird ein neuer

steriler Beutel mit Gn-RH in die Pumpe eingesetzt.

An der I. Frauenklinik der Universität München wurde die "Zyklomat"-Behandlung folgendermaßen durchgeführt: die Pumpe wurde nach Gebrauchsanleitung angelegt. Die Patientin mußte täglich ihre Basaltemperatur messen und in eine Kurve eintragen. Etwa alle drei Tage wurde eine vaginale Untersuchung vorgenommen: einerseits zur Kontrolle der Ovarien, andererseits zur Beurteilung des Zervikalsekrets. Die Bewertung erfolgte nach dem "Cervical Score" von Insler ( 35 ). Dieser berücksichtigt fünf charakteristische Veränderungen des Sekrets zum Zeitpunkt der Ovulation und zeigt, ob gute Voraussetzungen für eine Konzeption bestehen (siehe Abb. 6). Außerdem wurden jeweils LH, FSH, Östradiol und Progesteron im Serum bestimmt. Wenn alle Kriterien für eine Ovulation sprachen, entfernte man den "Zyklomat", meistens am zweiten hyperthermen Tag. Am Tage der Abnahme und anschließend zweimal im Abstand von drei Tagen wurden je 2500 bis 5000 IE HCG i.m. injiziert, um die Corpus-luteum-Funktion zu unterstützen.

| Kriterium          | Punkte | Bedeutung            |
|--------------------|--------|----------------------|
| =====              |        |                      |
| Menge              | 0      | -                    |
|                    | 1      | 1 + (0,1 ml)         |
|                    | 2      | 2 + (0,2 ml)         |
|                    | 3      | 3 + bis 4 + (0,3 ml) |
| <hr/>              |        |                      |
| Spinnbarkeit       | 0      | -                    |
|                    | 1      | 1 - 4 cm             |
|                    | 2      | 5 - 8 cm             |
|                    | 3      | 8 cm                 |
| <hr/>              |        |                      |
| Farnkraut-<br>Test | 0      | -                    |
|                    | 1      | 1 +                  |
|                    | 2      | 2 +                  |
|                    | 3      | 3 + bis 4 +          |
| <hr/>              |        |                      |
| Viskosität         | 0      | 4 +                  |
|                    | 1      | 3 +                  |
|                    | 2      | 2 +                  |
|                    | 3      | 1 +                  |
| <hr/>              |        |                      |
| Leukozyten         | 0      | 4 + (viele Zellen)   |
|                    | 1      | 3 + (10 - 15 Zellen) |
|                    | 2      | 2 + ( 5 - 10 Zellen) |
|                    | 3      | 0 - 1 + ( 5 Zellen)  |
| <hr/>              |        |                      |

Abb. 6 : Beurteilung des Zervikalsekrets nach dem "Cervical Score" von Insler ( 35 ).  
Menge, Spinnbarkeit und Farnkrautphänomen sollen bis zur Ovulation zunehmen, Viskosität und Leukozyten dagegen abnehmen.

Kasuistik

Gruppe I

Patientin: B., G., 32 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 13 Jahren, unregelmäßige Zyklen. Keine Geburten, Fehlgeburten oder gynäkologischen Erkrankungen. Seit 1975 Oligomenorrhoe. Kinderwunsch seit drei Jahren.

Vaginale Untersuchung: Uterus normal groß, antevertiert, anteflektiert, mobil. Adnexe und Parametrien bds. frei.

Vaginale Zytologie: Proliferationsgrad 2 - 3

Gestagen-Test: positiv

Clomiphen-Test: positiv

LH-RH-Test: LH von 40 auf 153 U/l

Diagnose: Oligomenorrhoe  
primäre Sterilität

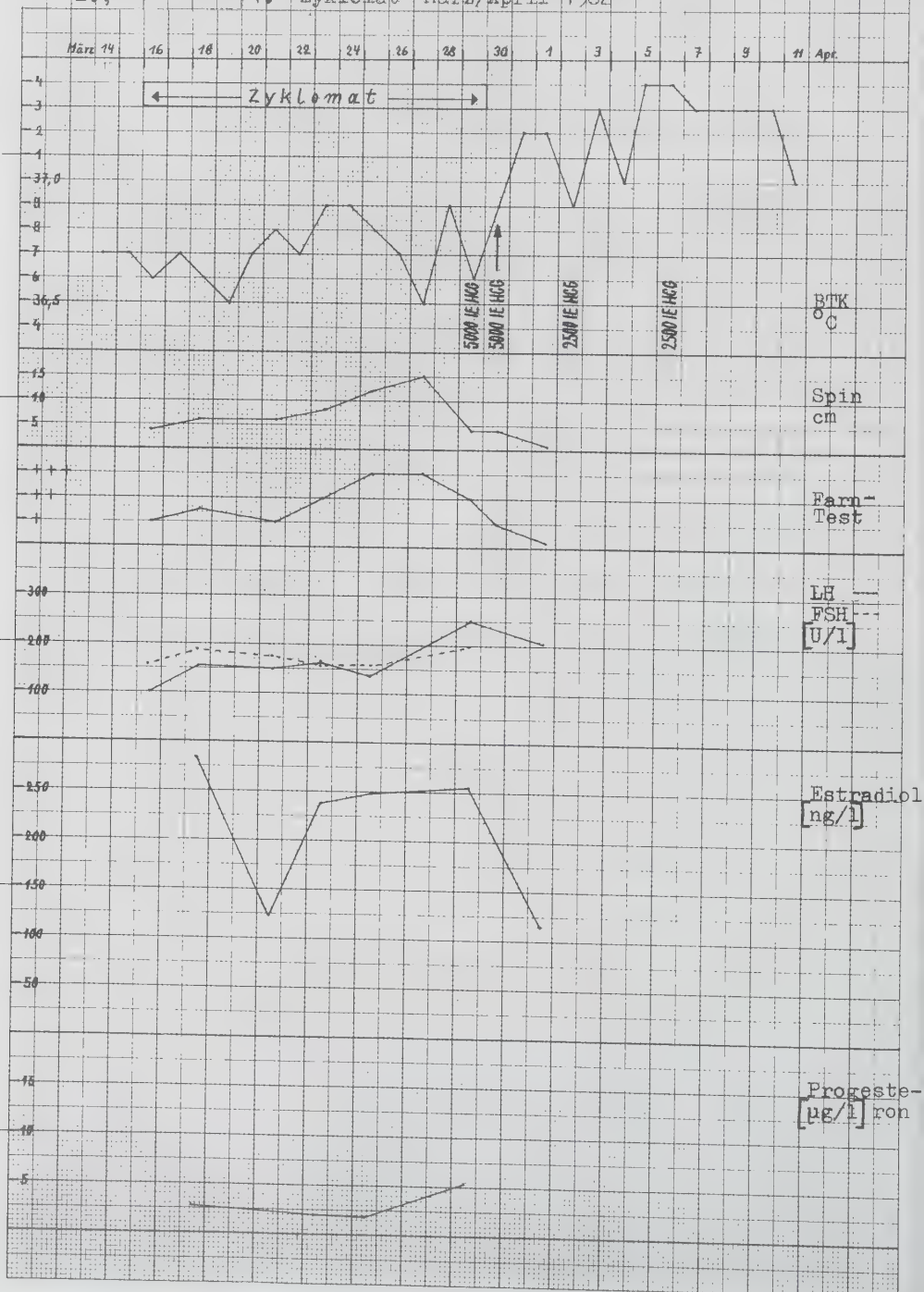
Andrologie: normales Spermioogramm des Ehemannes

Therapie:

Im März/April 1982 Gn-RH Substitution mit dem "Zyklomat": Ovulation, keine Gravidität.

B., G.:

1. "Zyklomat" März/April 1982



Patientin: C.-S., J., 37 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 12 Jahren, Zyklen regelmäßig. Keine Geburten, 1975 Abrasio (Interruptio im 3. Monat) mit anschließender Adnexitis. 1977 Abort 5. Woche (Schwangerschaft nicht eindeutig erwiesen), keine Abrasio. Seit 1977 Oligomenorrhoe, Basaltemperaturkurve oft monophasisch. Kinderwunsch seit sieben Jahren.

Vaginale Untersuchung: Uterus hühnereigroß, ante-  
flektiert, antevertiert, mobil. Adnexe bds. palpa-  
torisch nicht einwandfrei.

Vaginale Zytologie: Reifegrad 2

Hysterosalpingographie (1977): normales Cavum uteri,  
beide Tuben durchgängig.

Gestagen-Test: positiv

Clomiphen-Test: positiv

Diagnose: Oligomenorrhoe  
sekundäre Sterilität

Andrologie: Spermiogramm des Ehemannes unauffällig.  
Sims-Hühner-Test positiv.

Therapie:

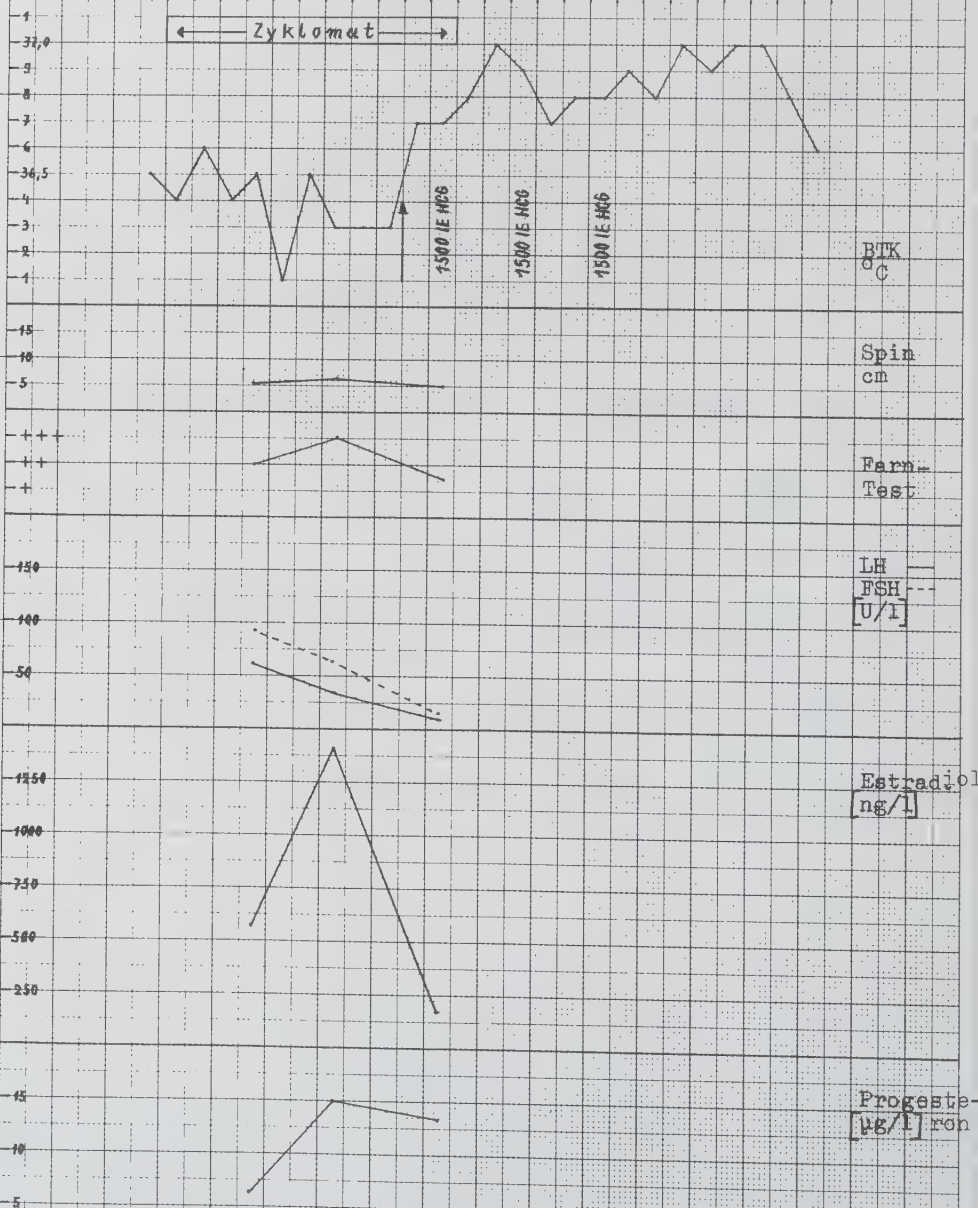
1980 Clomiphen (Dyneric) 3 x 150 mg, 5 x 100 mg,  
5 x 150 mg: jeweils Ovulation, jedoch keine Schwan-  
gerschaft.

Februar/März 1981 LH-RH Gabe mit dem "Zyklomat":  
biphasischer Zyklus, keine Gravidität.

C.-Sch..Jl.:

"Zyklomat" Februar/März 1981

Feb 18 20 22 24 26 28 2 4 6 8 10 12 14 16 März



Patientin: D.-S., A., 41 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 12 Jahren, regelmäßige Zyklen. Keine Geburten, Fehlgeburten oder gynäkologischen Erkrankungen. In den letzten drei Jahren starke Blutung und Dysmenorrhoe, Oligomenorrhoe. Kinderwunsch seit vier Jahren.

Vaginale Untersuchung: Uterus normal groß, anteflektiert, antevertiert, mobil. Rechte Annexe o.B., linke Adnexe druckempfindlich.

Vaginale Zytologie: Proliferationsgrad 3 - 4

Schilddrüsenfunktionstest (1980): euthyreot, Thyroxinspiegel normal.

Hysterosalpingographie (Mai 1979): Perforation, postoperativer Verlauf komplikationslos.

Hysterosalpingographie (August 1979): normales Cavum uteri, Tuben bds. durchgängig.

Gestagen-Test: positiv

Clomiphen-Test: positiv

Diagnose: Oligomenorrhoe

V. a. Endometriose

primäre Sterilität

Andrologie: Asthenozoospermie, Fertilität des Ehemannes herabgesetzt.

Therapie:

1977 Behandlung mit Östrogen-Gestagen (Cyclo-Progynova), 1978 mit Clomiphen (Dyneric), 1979/80 weitere Versuche mit Clomiphen und Östradiol (Progynon C) in verschiedenen Dosierungen: jeweils biphasische Zyklen, keine Gravidität.

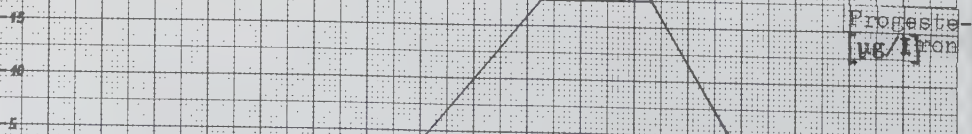
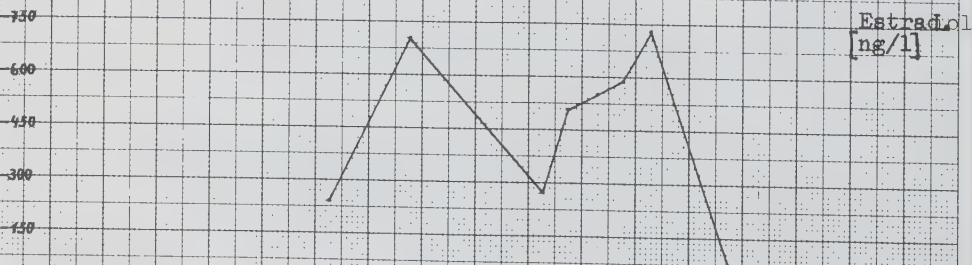
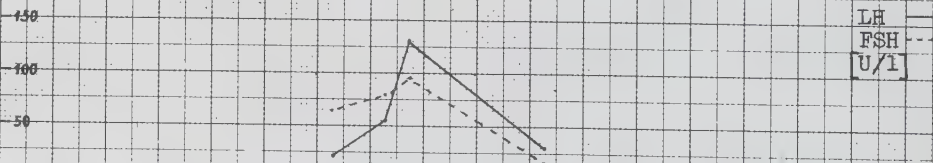
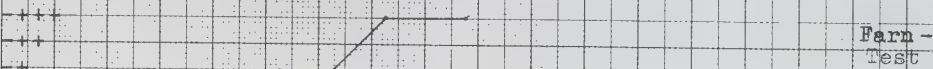
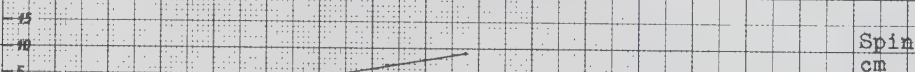
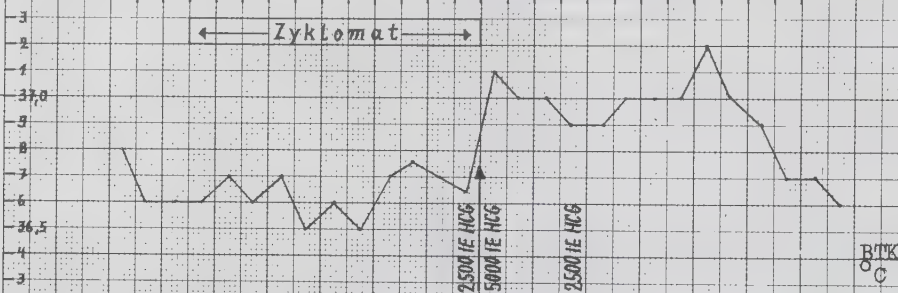
November 1980 Gonadotropinbehandlung (Pergonal/Pregnesin): Ovulation, keine Schwangerschaft.

Dezember 1980 und Januar/Februar 1981 Gn-RH Substitution mit dem "Zyklomat": jeweils Ovulation, keine Gravidität.

D.-Sch., A.: ; 2. "Zyklomat" Januar/Februar 1981

Jan. 24 26 28 30 1 3 5 7 9 11 13 15 17 19 Feb.

← Zyklomat →



Patientin: H., A., 33 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 15 Jahren, unregelmäßige Zyklen. Keine Geburten, Fehlgeburten oder gynäkologischen Erkrankungen. Nach Absetzen eines Ovulationshemmers seit 1979 keine spontane Blutung mehr. Kinderwunsch seit drei Jahren.

Vaginale Untersuchung: Uterus normal groß, retroflektiert, retrovertiert. Adnexe und Parametrien bds. frei.

Gestagen-Test: positiv

Clomiphen-Test: positiv

LH-RH-Test: LH von 62 auf 324 U/l, FSH von 126 auf 184 U/l.

Diagnose: sekundäre Amenorrhoe  
primäre Sterilität

Andrologie: hochgradige Asthenozoospermie. Sims-Huhner-Test positiv.

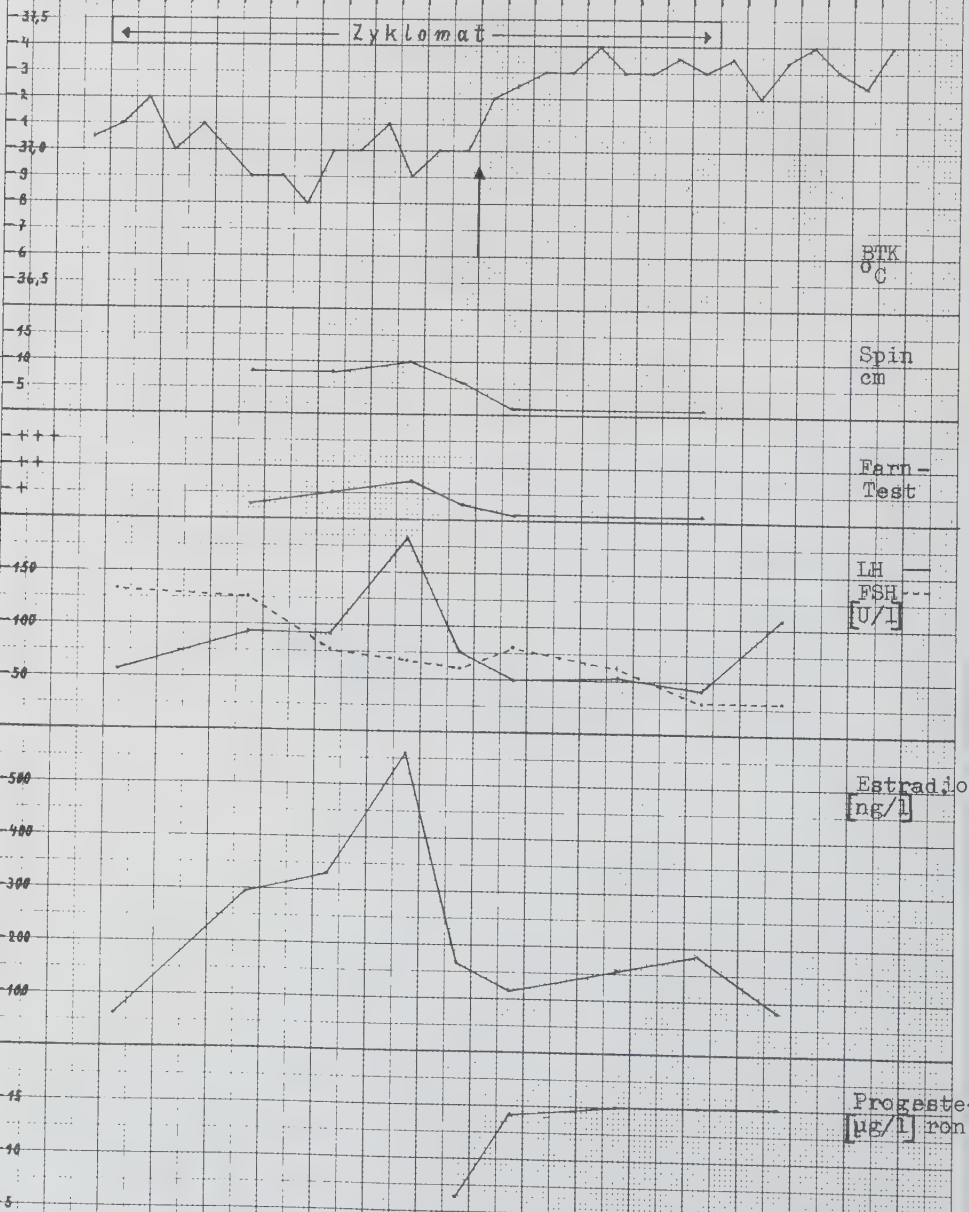
Therapie:

1981 mehrere Versuche zur Ovulationsauslösung mit Clomiphen (Dyneric): teils monophasische, teils biphasische Zyklen, keine Gravidität. Im Juni 1982 Gn-RH Substitution mit dem "Zyklomat": Ovulation und Schwangerschaft.

H., A.:

1. "Zyklomat" Juni/Juli 1982

Juni 23 25 27 29 1 3 5 7 9 11 13 15 17 19 21 23 Juli



Patientin: K., B., 25 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 13 Jahren, unregelmäßige Zyklen, Oligomenorrhoe. Keine Geburten, 1979 nach Gonadotropinbehandlung Abort (Gemini).  
Kinderwunsch seit vier Jahren.

Vaginale Untersuchung: Uterus normal groß, anteflektiert, antevertiert, mobil. Adnexe und Parametrien bds. frei.

Gestagen-Test: positiv  
Clomiphen-Test: positiv

Diagnose: Oligomenorrhoe  
sekundäre Sterilität

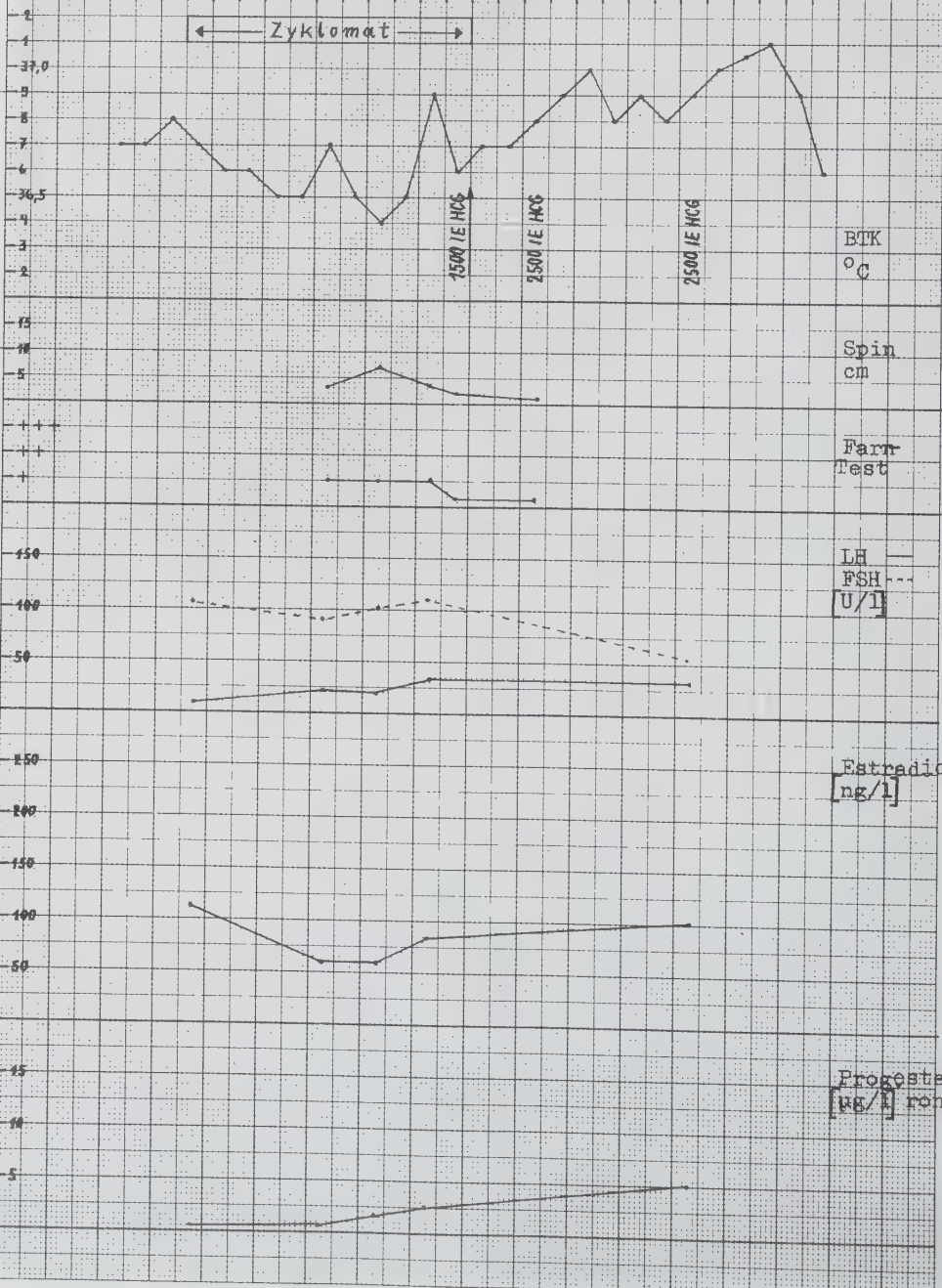
Therapie:

September/Okttober 1980 Gonadotropin-Behandlung: biphasische Basaltemperaturkurve, keine Gravidität.  
Im November 1980 und im Dezember 1980/Januar 1981 Gn-RH-Substitution mit dem "Zyklomat": jeweils biphasischer Zyklus, nach der zweiten Anwendung Gravidität, in der neunten Schwangerschaftswoche Abort.

K., B.: 1. "Zyklomat" November 1980

Nov. 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 2 4 6 Dec.

← Zyklomat →



K., B.: 2. "Zyklomat" Dezember 1980/Januar 1981

Dez. 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 1 3 5 Jan.

← Zyklomat →

2500 IE HCG  
7500 IE HCG

BTK  
°C

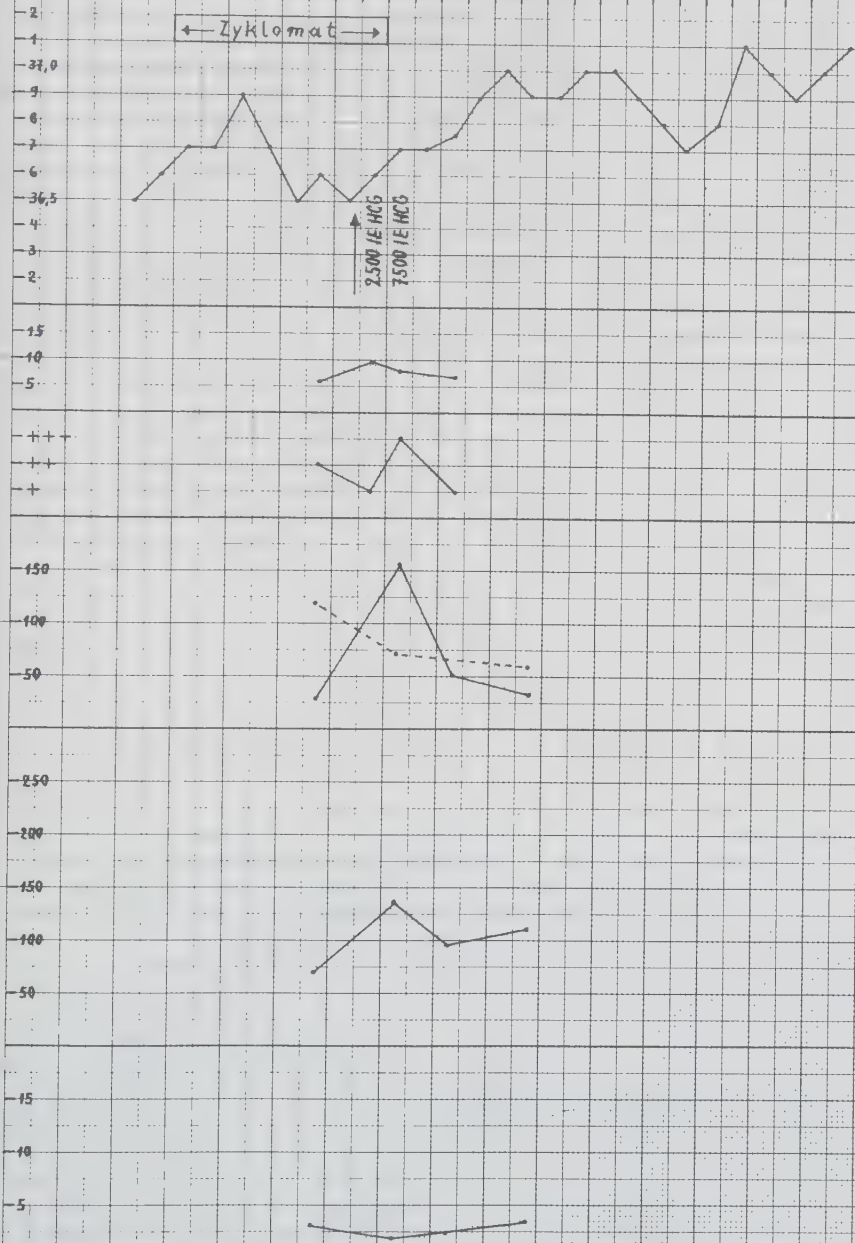
Spin  
cm

Parn-  
Test

LH —  
FSH ---  
U/l

Estradiol  
[ng/l]

Proges-  
[µg/l] teron



Patientin: L., M., 36 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 14 Jahren, unregelmäßige Zyklen. Keine Geburten oder Fehlgeburten. 1971 bis 1974 Ovulationshemmer, nach Absetzen ständig Kleckerblutungen, deshalb Abrasio, im Anschluß daran sekundäre Amenorrhoe für ein Jahr. 1975 Dauerblutungen (14 bis 17 Tage), ab 1976 relativ regelmäßige Zyklen. Die vorliegenden Basaltemperaturkurven zeigen nur zögernde Anstiege und kurze Corpus-Luteum-Phasen. Ausgeprägte Dysmenorrhoe. Seit 1975 in psychoanalytischer Behandlung. Kinderwunsch seit fünf Jahren.

Vaginale Untersuchung: Uterus normal groß, anteflektiert, antevertiert, mobil. Adnexe und Parametrien bds. frei.

Vaginale Zytologie: Reifegrad 2 - 3

Hysterosalpingographie (1978): Uteruscavum normal, Uterus etwas dextrovertiert, beide Tuben durchgängig.

Laparoskopie mit Chromopertubation (1980): Uterus unauffällig, kleine Endometrioseherde, linke Tube frei, rechte Tube Verwachsungen.

Gestagen-Test: positiv

Clomiphen-Test: positiv

Diagnose: Ovarialinsuffizienz

Endometriose (Tubenfaktor)

primäre Sterilität

Andrologie: geringgradige Asthenozoospermie, geringe Fertilitätseinschränkung des Ehemannes. Sims-Hühner-Test positiv.

Therapie:

1978 über mehrere Zyklen Behandlung mit Clomiphen (Dyneric), teilweise mit homologer Insemination: oft keine eindeutig biphasischen Basaltemperaturkurven, keine Gravidität. 1979 Versuch mit Dyneric, HCG und Östrogenen (Progynon C): ebenfalls keine Schwangerschaft.

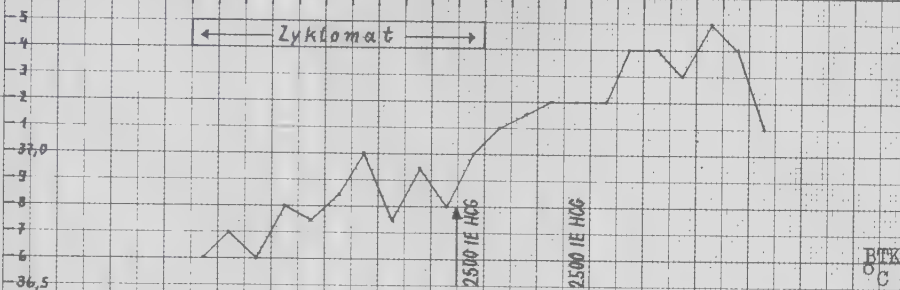
1980 drei Gonadotropin-Behandlungen (Humegon/Predalon): biphasische Zyklen, geringe Vergrößerung der Ovarien, keine Konzeption.

Im Mai, Juni, Juli und Dezember 1981 viermal Gn-RH Gabe mit dem "Zyklomat": jeweils Ovulation, keine Gravidität. Bei der dritten Gn-RH Substitution Ausbildung einer kleinen Ovarialzyste (ca. 4 cm).

L., M.: 1. "Zyklomat" Mai 1981

Mai 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 1 Juni

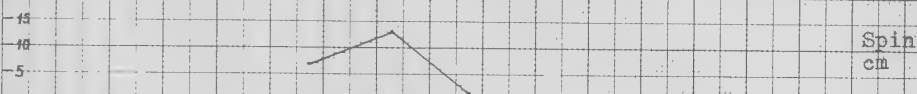
← Zyklomat →



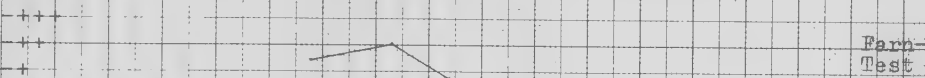
2500 IE HCG

2500 IE HCG

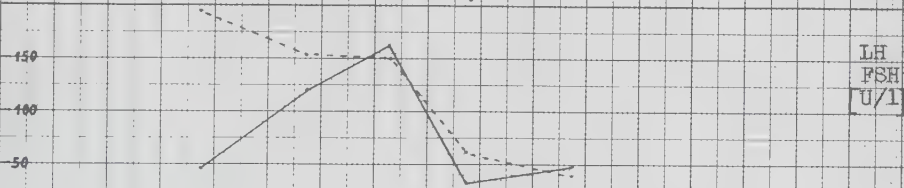
BTX OC



Spin cm



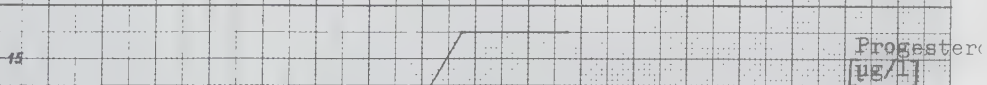
Fern-Test



LH —  
FSH ---  
U/l



Estradiol [ng/l]



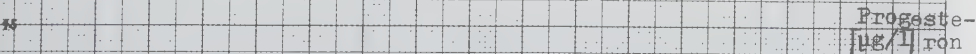
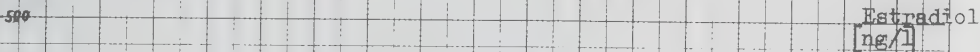
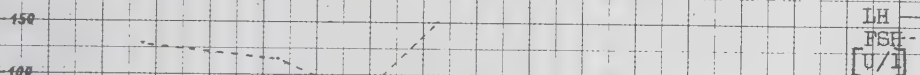
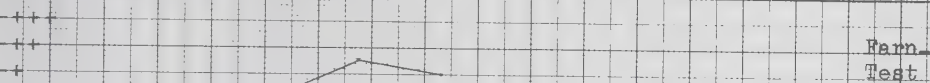
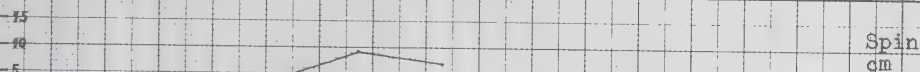
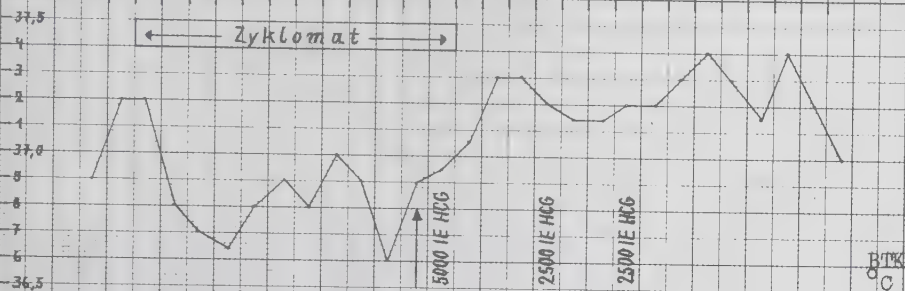
Progesteron [µg/l]



L., M.: 2. "Zyklomat" Juni 1981

Juni 5 7 9 11 13 15 17 19 21 23 25 27 29 1 Juli 3 Juli

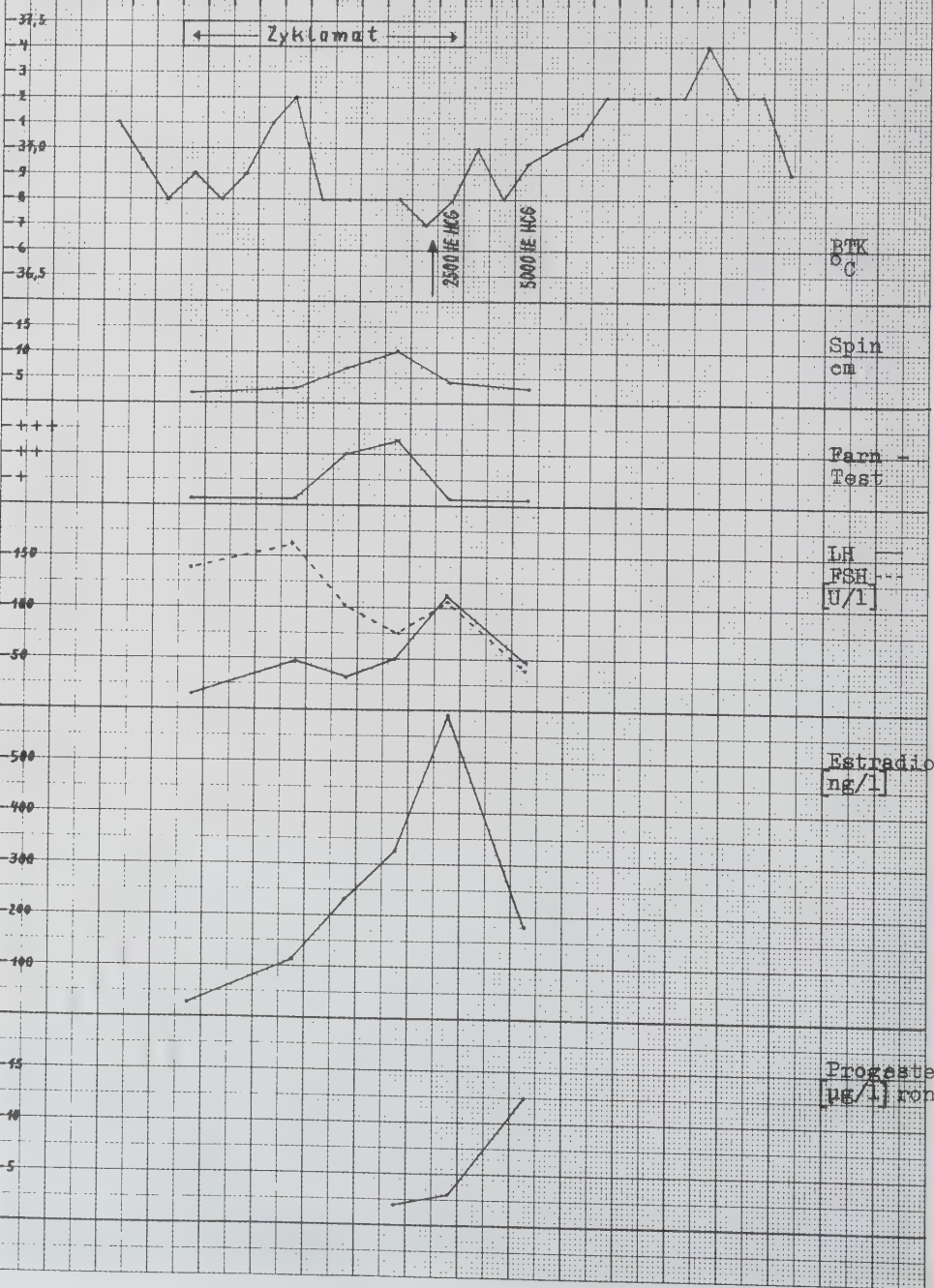
← Zyklomat →



L. M. 3. "Zyklomat" Juli 1981

Jul 5 7 9 11 13 15 17 19 21 23 25 27 29 31

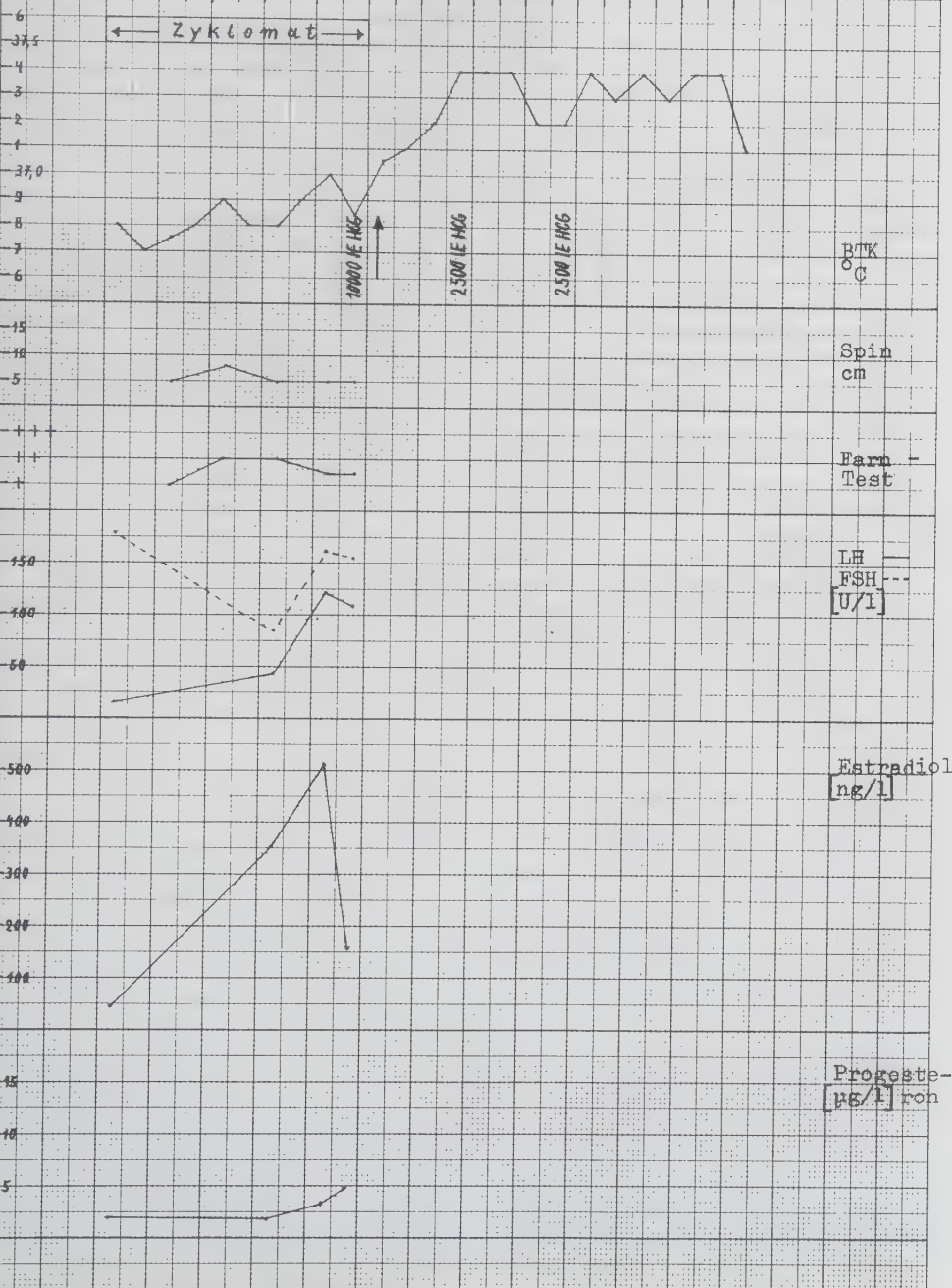
← Zyklomat →



L., N.: 4. "Zyklomat" November 1981

Nov. 14 16 18 20 22 24 26 28 30 2 4 6 8 Dec.

← Zyklomat →



Patientin: M., A., 33 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 13 Jahren, regelmäßige Zyklen. Eine Geburt (1979), vorausgegangene Risikoschwangerschaft, da Rhesusinkompatibilität. 1980 Oligomenorrhoe, dann sekundäre Amenorrhoe, Galaktorrhoe bds. (Juli 1980). Patientin klagt über depressive Verstimmungen, nimmt Psychopharmaka. Erneuter Kinderwunsch.

Vaginale Untersuchung: Uterus normal groß, anteflektiert, antevertiert, beweglich. Adnexe und Parametrien bds. frei.

Vaginale Zytologie: Proliferationsgrad 3

Gestagen-Test: positiv

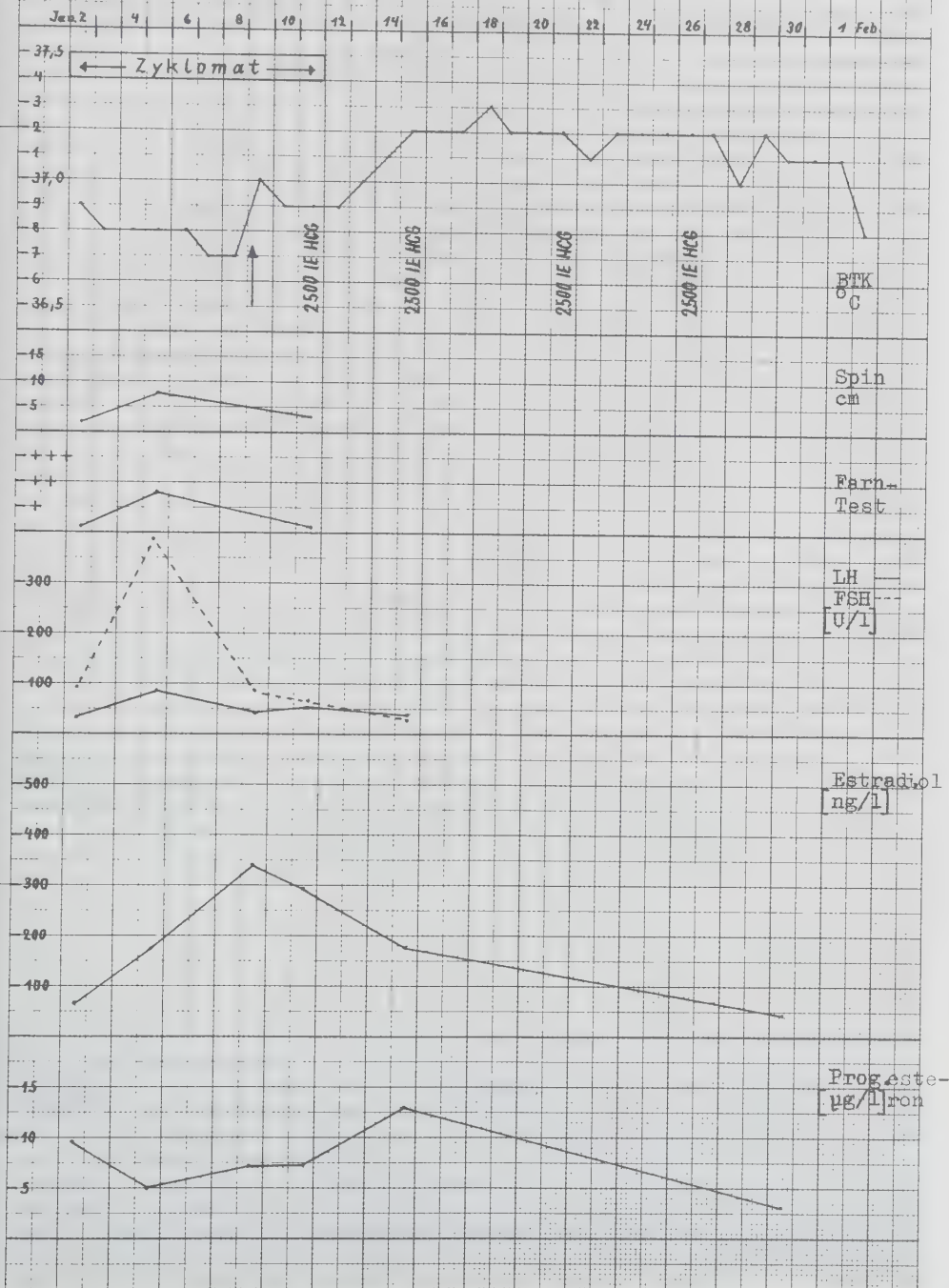
Diagnose: Hyperprolaktinämie  
sekundäre Amenorrhoe  
sekundäre Sterilität

Therapie:

1980 nach Östrogen-Gestagen-Präparat (Cyclo-Progynova) Abbruchblutung, monophasische Basaltemperaturkurve.

Januar 1981 Gn-RH Substitution mit dem "Zyklomat": biphasischer Zyklus, keine Schwangerschaft. März/April 1981 zweiter "Zyklomat": Ovulation und Gravidität.

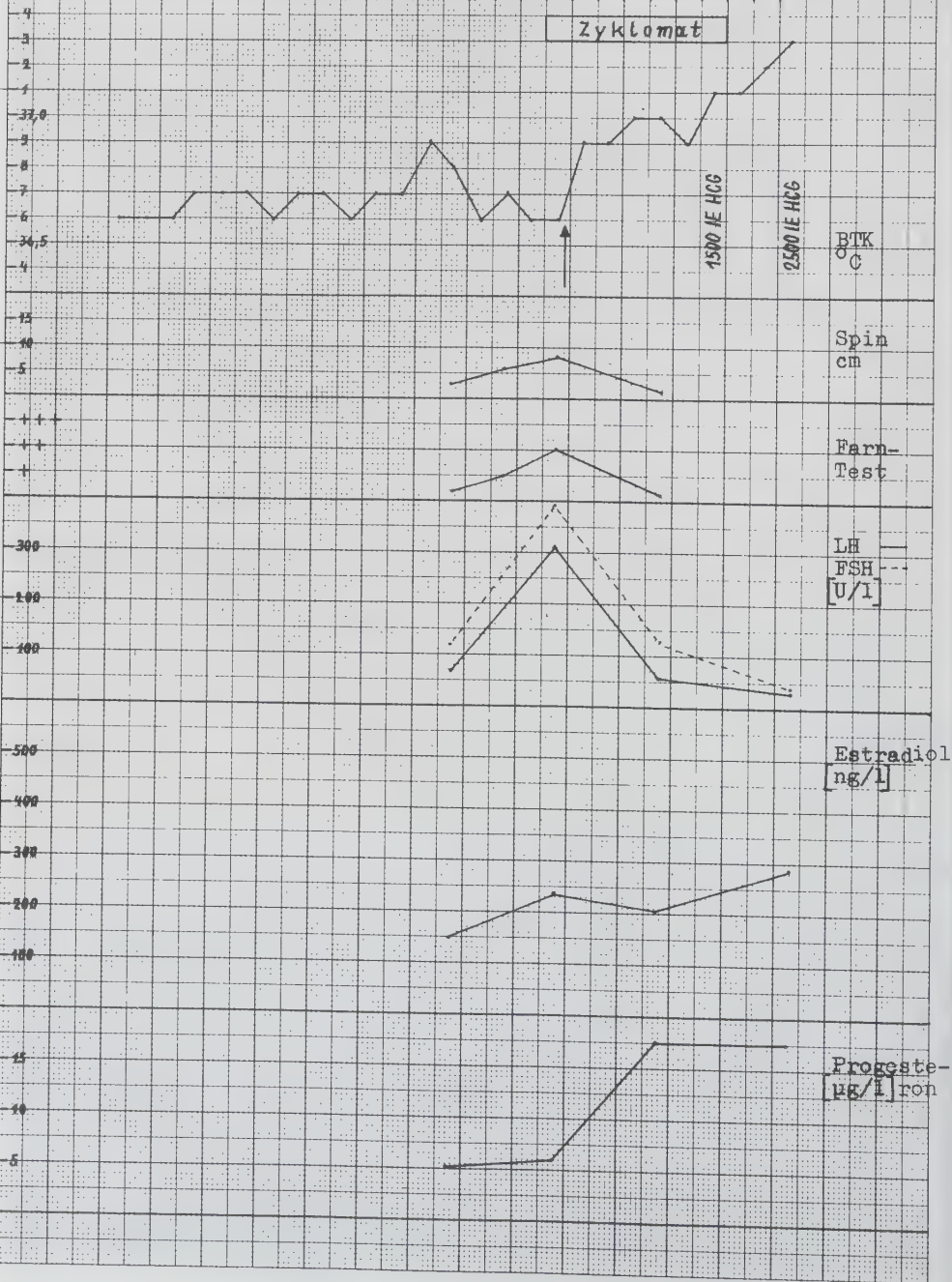
M., A.: 1. "Zyklomat" Januar 1981



M., A.: 2. "Zyklomat" März/April 1981

März 16 18 20 22 24 26 28 30 1 3 5 7 9 11 Apr.

Zyklomat



Patientin: M., M., 27 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 13 Jahren, relativ regelmäßige Zyklen bis zum 16. Lebensjahr. Danach für drei bis vier Jahre Einnahme von Cyclo-Progynova. Anschließend Oligomenorrhoe mit Blutungsabständen bis zu sechs Monaten. Monophasische Basaltemperaturkurven.

Keine Geburten, Fehlgeburten oder gynäkologischen Erkrankungen.

Kinderwunsch seit einem Jahr.

Vaginale Untersuchung: Uterus normal groß, ante-flektiert, antevertiert, mobil. Adnexe und Parametrien bds. frei.

Vaginale Zytologie: Proliferationsgrad 3 - 4

Pertubation (1981): erschwerte Durchgängigkeit der Tuben.

Laparoskopie mit Chromopertubation (1982): beide Tuben durchgängig, keine Adhäsionen.

Gestagen-Test: positiv

Clomiphen-Test: positiv

Diagnose: Oligomenorrhoe  
primäre Sterilität

Andrologie: Normozoospermie

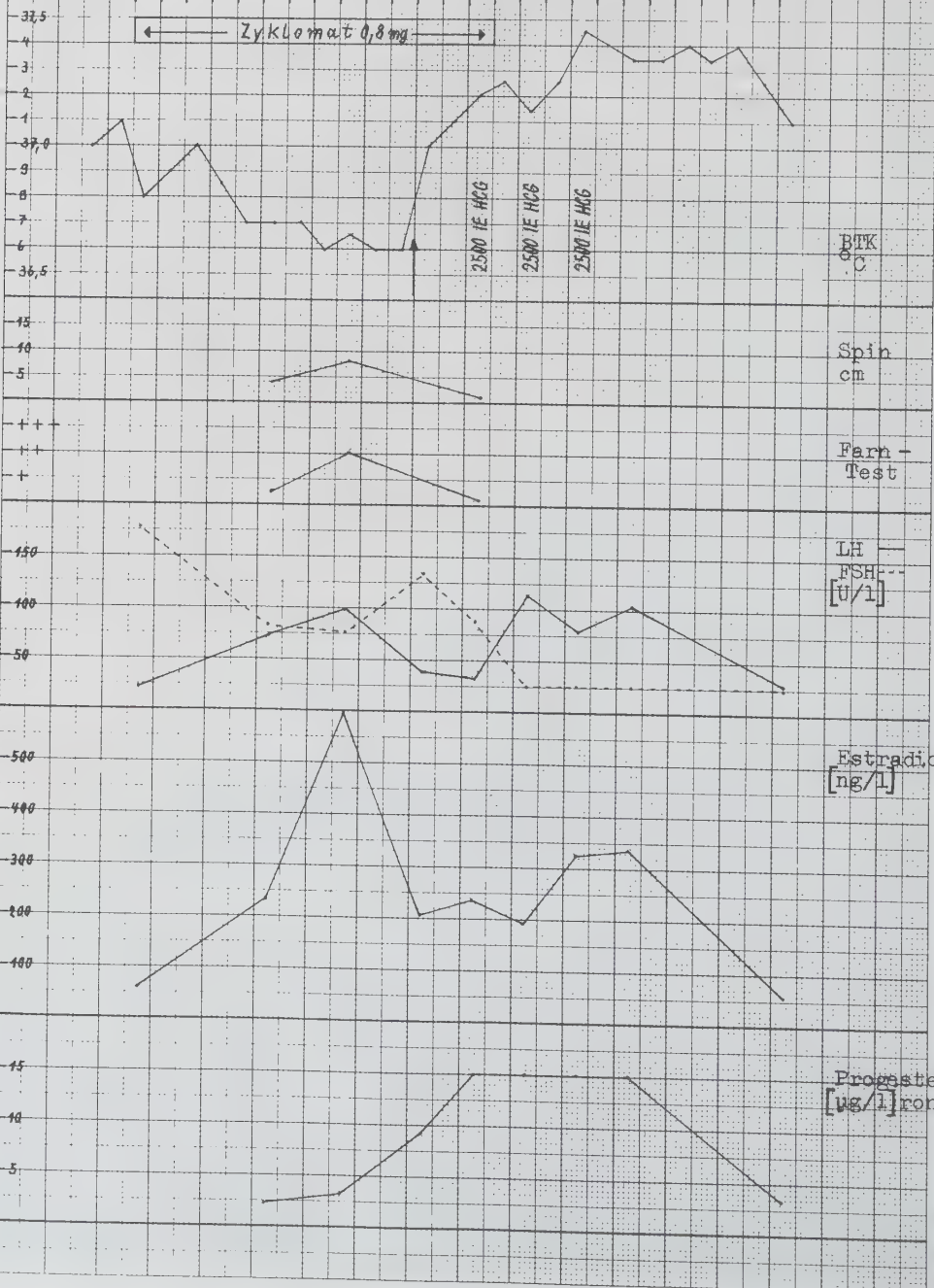
Therapie:

Seit einem Jahr Einnahme von Clomiphen (Dyneric), darunter biphasische Zyklen, keine Gravidität.

Im Mai 1982 Gn-RH Substitution mit dem "Zyklomat" (0,8 mg Gn-RH): Ovulation, keine Schwangerschaft.

M., M.: 1. "Zyklomat" Mai/Juni 1982

Mai 26 28 30 1 3 5 7 9 11 13 15 17 19 21 Juni



Patientin: N., M., 26 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 13/14 Jahren, unregelmäßige Zyklen.  
Keine Geburten, Fehlgeburten oder gynäkologischen  
Erkrankungen. Leichte Hypothyreose.  
Letzte Spontanblutung im Oktober 1975. Anschlies-  
send Einnahme eines Ovulationshemmers (Sequilar).  
Nach Absetzen keine Blutung mehr. Bis heute nur  
Abbruchblutungen nach Hormoneinnahme.  
Kinderwunsch seit einem halben Jahr.

Vaginale Untersuchung: Uterus antevertiert, ante-  
flektiert, klein. Adnexe und Parametrien bds. o.B.

Gestagen-Test: positiv

Diagnose: sekundäre Amenorrhoe  
primäre Sterilität

Therapie:

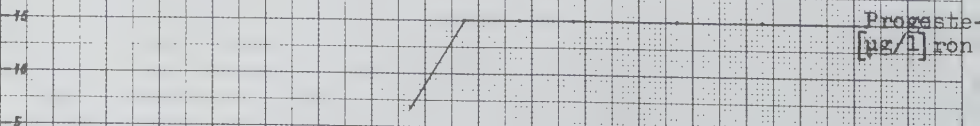
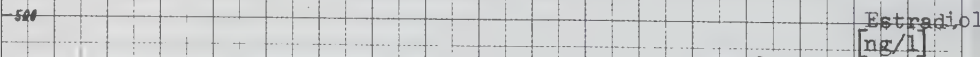
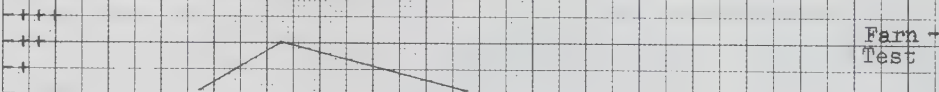
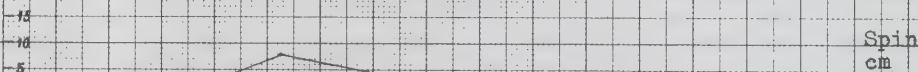
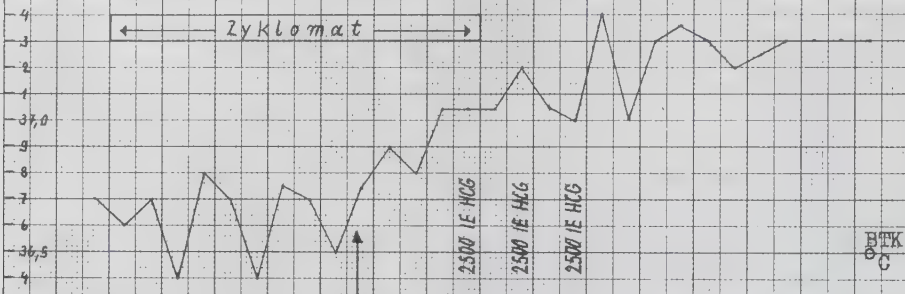
Nach Auslösung einer Abbruchblutung mit Gestagen  
(Farlutal), Beginn der Gn-RH Substitution mit dem  
"Zyklomat" im Mai 1982: biphasischer Zyklus und  
Gravidität.

N., M.:

1. "Zyklomat" Mai/Juni 1982

Mai 18 20 22 24 26 28 30 1 3 5 7 9 11 13 15 Juni

← Zyklomat →



Patientin: S., A., 30 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 13 Jahren, unregelmäßige Zyklen, Oligomenorrhoe. 1968 bis 1977 Ovulationshemmer (Ovanon), dabei regelmäßige Abbruchblutungen. Nach Absetzen Oligomenorrhoe, dann sekundäre Amenorrhoe. 1978 Galaktorrhoe bds., Behandlung mit Bromocriptin (Pravidel) bis 1979, darunter Gravidität, Sectio caesarea im Dezember 1979. Danach vier spontane Blutungen, wieder sekundäre Amenorrhoe.  
Erneuter Kinderwunsch.

Vaginale Untersuchung: Uterus normal groß, anteflektiert, antevertiert, mobil. Adnexe und Parametrien bds. frei.

Vaginale Zytologie: Proliferationsgrad 3 - 4

Augenärztliche Untersuchung (1978): keine Gesichtsfeldeinschränkung, kein Hinweis für einen Hypophysentumor.

Röntgenologische Mamma-Aufnahme (1978): isoliert erweiterte Milchgänge, keine pathologische Wertigkeit.

Gestagen-Test: positiv

Prolactin erhöht (1981): ca. 2000 mU/l

Diagnose: Hyperprolactinämie  
sekundäre Amenorrhoe  
sekundäre Sterilität

Therapie:

März/April 1981 erste Gn-RH Substitution mit dem "Zyklomat": muß abgebrochen werden wegen Erkrankung der Patientin (Pyelitis und Fieber bis 41 °C). April/Mai 1981 zweiter "Zyklomat": Zwillingsschwangerschaft.

St., A.:

1. "Zyklomat" März/April 1981

März 27 29 31 2 4 6 8 10 12 14 16 Apr

← Zyklomat →

Fieber

BTk  
°C

Spin  
cm

Fern-  
Test

LH —  
FSH ---  
[U/l]

Estradiol  
[ng/l]

PRL.  
[mU/l]

Progesteron  
[µg/l] ror

37,0  
36,5  
36,0  
35,5  
35,0  
34,5  
34,0  
33,5  
33,0  
32,5  
32,0  
31,5  
31,0  
30,5  
30,0  
29,5  
29,0  
28,5  
28,0  
27,5  
27,0  
26,5  
26,0  
25,5  
25,0  
24,5  
24,0  
23,5  
23,0  
22,5  
22,0  
21,5  
21,0  
20,5  
20,0  
19,5  
19,0  
18,5  
18,0  
17,5  
17,0  
16,5  
16,0  
15,5  
15,0  
14,5  
14,0  
13,5  
13,0  
12,5  
12,0  
11,5  
11,0  
10,5  
10,0  
9,5  
9,0  
8,5  
8,0  
7,5  
7,0  
6,5  
6,0  
5,5  
5,0  
4,5  
4,0  
3,5  
3,0  
2,5  
2,0  
1,5  
1,0  
0,5  
0,0

15  
10  
5

++  
++  
+

150  
100  
50

200  
100

1500  
1000  
500

10  
5

St., A.:

2. "Zyklomat" April/Mai 1981

Apr 20 22 24 26 28 30 2 4 6 8 10 12 14 16 18 Mai

← Zyklomat →

40000 IE HCG  
7500 IE HCG  
7500 IE HCG  
2500 IE HCG  
2500 IE HCG

BK  
C

Spin  
cm

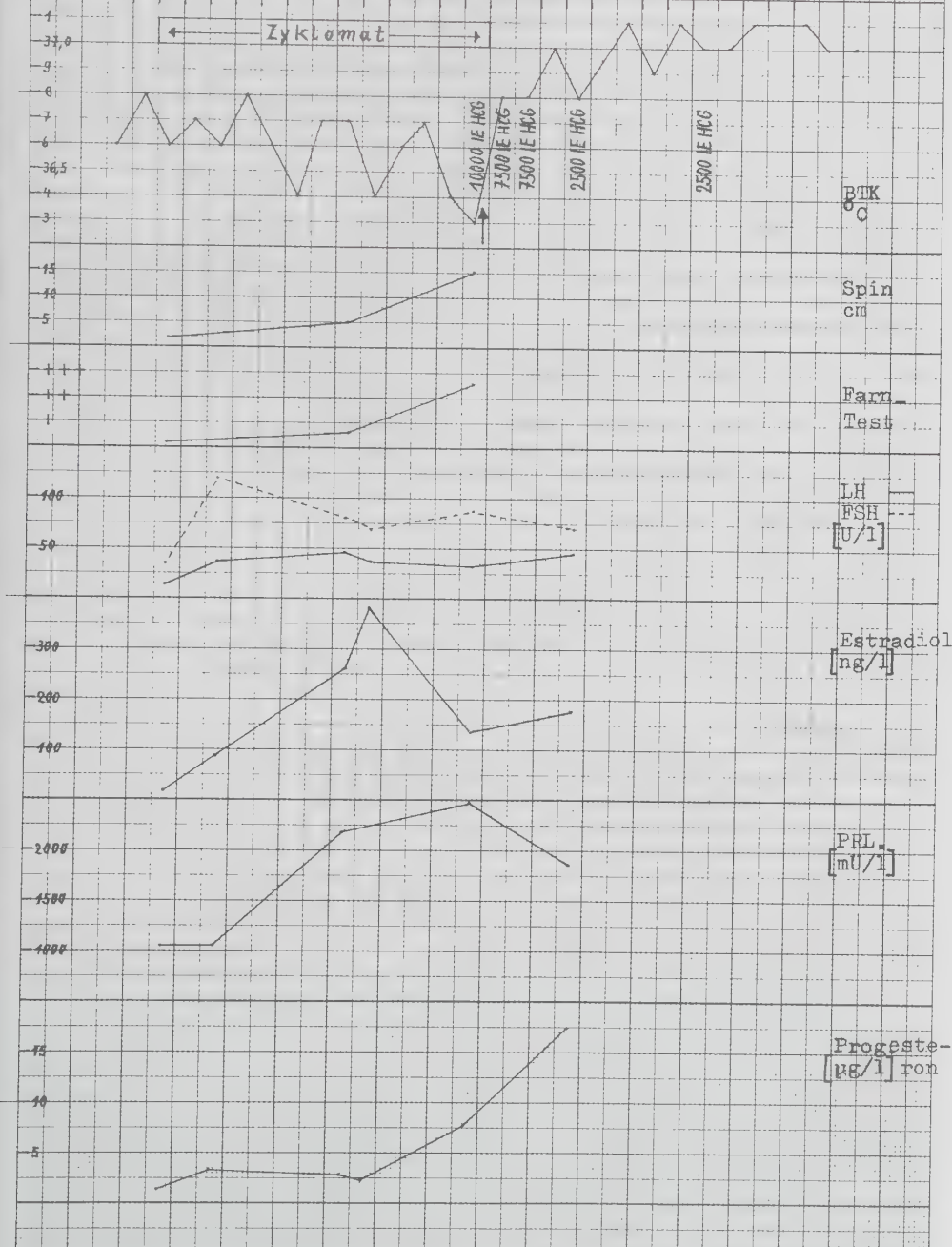
Fern-  
Test

LH  
FSH  
[U/l]

Estradiol  
[ng/l]

PRL  
[mU/l]

Progesteron  
[µg/l]



Patientin: W., V., 29 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 13 Jahren, regelmäßige Zyklen. Keine Geburten oder Fehlgeburten. 1971 bis 1975 Einnahme eines Ovulationshemmers (Sequilar), nach Absetzen zunächst Oligomenorrhoe, dann sekundäre Amenorrhoe. Kinderwunsch seit sieben Jahren.

Vaginale Untersuchung: Uterus normal groß, anteflektiert, antevertiert, Sinistroversio.

Vaginale Zytologie: Proliferationsgrad 3

Hysterosalpingographie (1978): leicht sinistroponierter Uterus mit unauffälligem Cavum und bds. gut durchgängigen Tuben.

Schilddrüsenuntersuchung (1978): geringe Vergrößerung, normal stimulierbar, keine Überfunktion.

Laparoskopie (1980): multiple Verwachsungen des großen Netzes links, unauffällige linke Tube, rechts Sakto-salpinx, kleinhöckrige, zystische Ovarien.

Gestagen-Test: positiv

Clomiphen-Test: positiv

Diagnose: Ovarialinsuffizienz

primäre Sterilität (Tubenfaktor)

Andrologie: Asthenozoospermie mit Varicozele III. Grades links, Fertilität des Ehemannes herabgesetzt.

Therapie:

1977 und 1978 Versuch der Ovulationsauslösung mit Clomiphen (Dyneric) in steigender Dosierung: teils monophasische, teils biphasische Zyklen.

1979, 1980 acht Gonadotropin-Behandlungen (Pergonal/Pregnesin): jeweils zystische Vergrößerung der Ovarien, bi- und monophasische Zyklen, teilweise homologe Insemination, keine Gravidität.

Laparotomie (August 1980): Adhäsiolys, Tuboneostomie bds., Ausschälung einer Paraovarialzyste rechts.

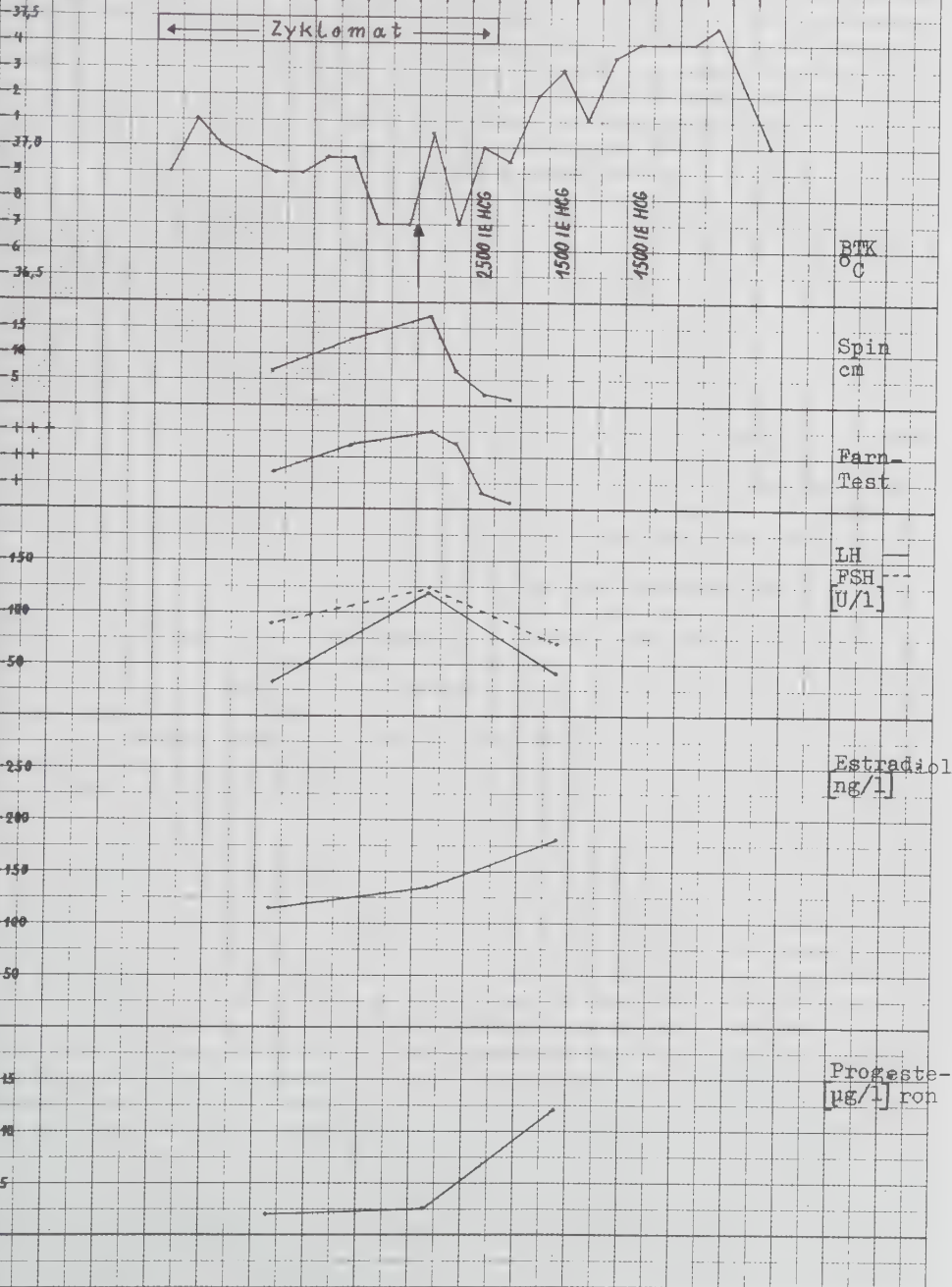
Oktober 1980 Hydropertubation.

November/Dezember 1980 und Februar 1981 zweimal Gn-RH Gabe mit dem "Zyklomat": biphasische Basaltemperaturkurven, verkürzte Lutealphasen, keine Schwangerschaft.

Dr. W., V.: 2. "Zyklomat" Februar/März 1981

Feb. 18 20 22 24 26 28 2 4 6 8 10 12 14 März

← Zyklomat →





Gruppe II

Patientin: A., I., 28 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 13 Jahren, unregelmäßige Zyklen, Oligomenorrhoe. Keine Geburten oder Fehlgeburten. Kinderwunsch seit fünf Jahren.

Vaginale Untersuchung: Uterus normal groß, retroflektiert, retrovertiert, mobil. Adnexe strängig tastbar. Vaginale Zytologie: Reifegrad 3 - 4

Hysterosalpingographie (1980): normales Cavum uteri mit bds. durchgängigen Tuben.

Laparotomie (1981): Salpingolyse und Ovariolyse.

Gestagen-Test: positiv

Clomiphen-Test: negativ

Diagnose: Ovarialinsuffizienz  
primäre Sterilität (Tubenfaktor)

Andrologie: Asthenozoospermie, Fertilität des Ehemannes herabgesetzt. Sims-Hühner-Test positiv.

Therapie:

1980 mehrere Versuche mit Clomiphen (Dyneric) ergaben nur monophasische Basaltemperaturkurven.

Ein Behandlungszyklus mit Humangonadotropinen endete mit einer Überstimulierungsreaktion der Ovarien mit Zystenbildung, keine Schwangerschaft.

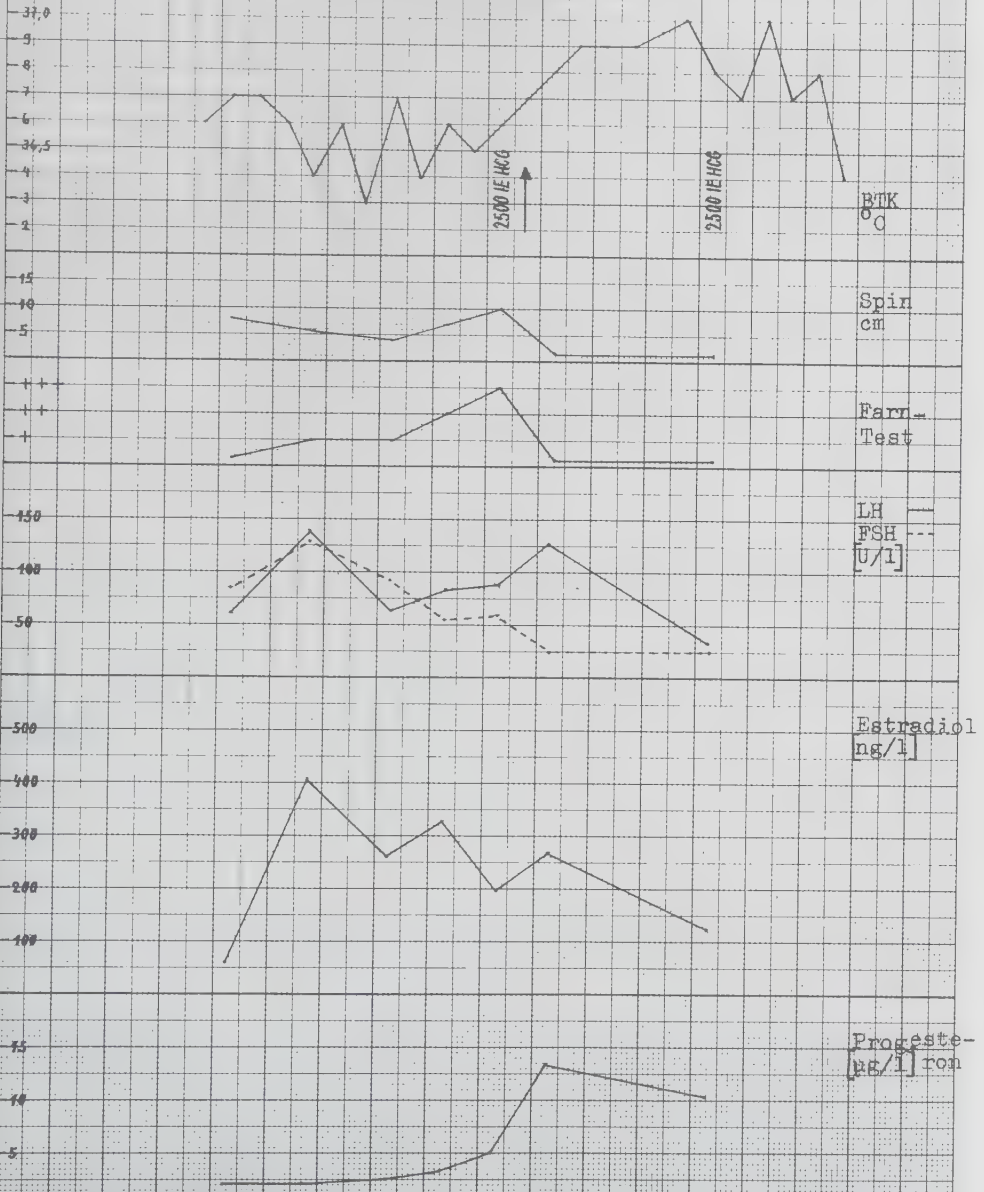
Nach Auslösung einer Abbruchblutung mit einem Östrogen-Gestagen-Präparat (Prosiston) im August 1981 Gn-RH Substitution mit dem "Zyklomat": Ovulation, keine Graviddität. Im Anschluß an die Behandlung Ausbildung einer Ovarialzyste.

Im Januar/Februar 1982 2. Behandlungszyklus mit dem "Zyklomat": keine Ovulation.

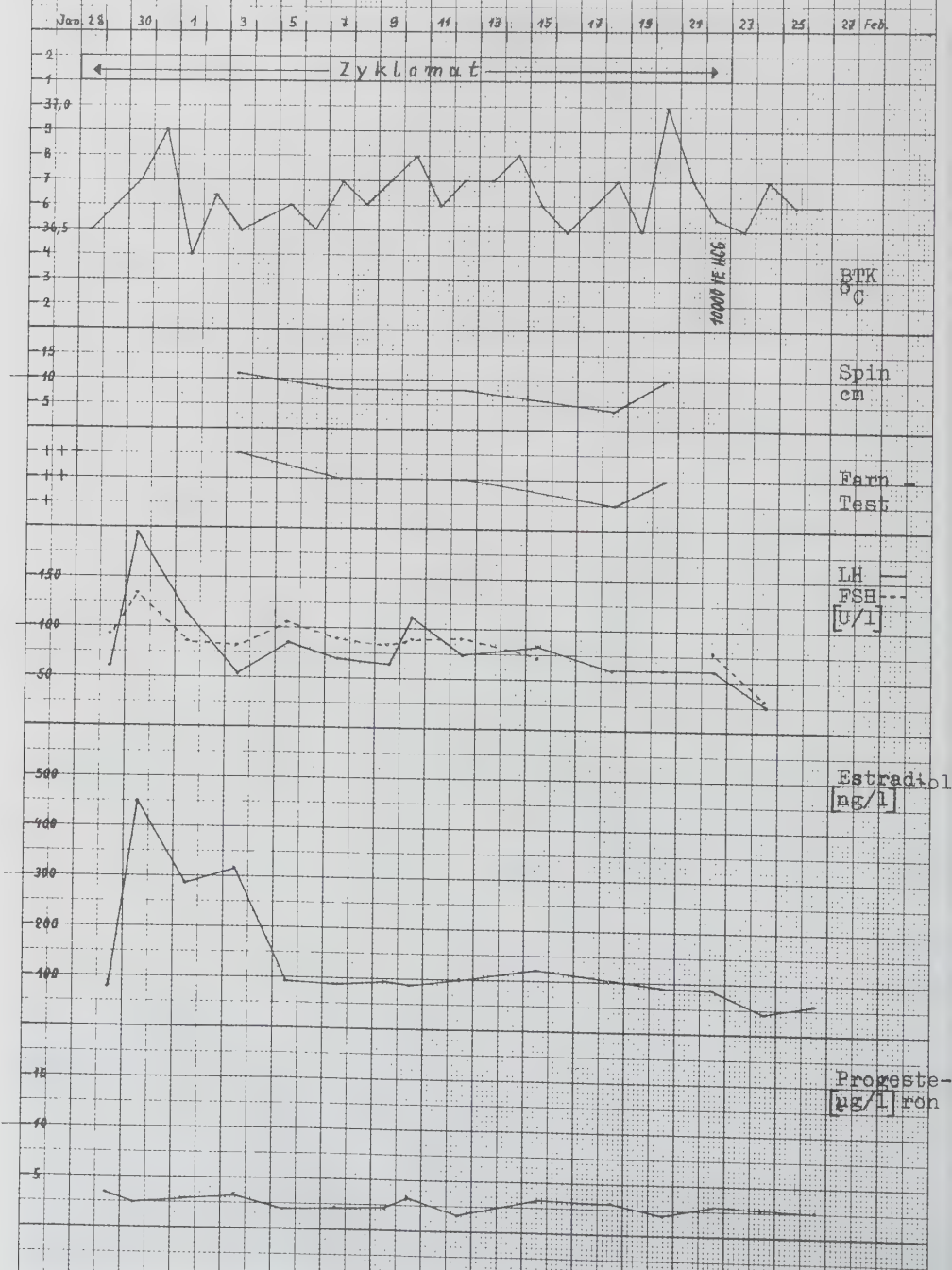
A., I.: 1. "Zyklomat" August 1981

Aug 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 1 3 Sept.

← Zyklomat →



A., I.: 2. "Zyklomat" Januar/Februar 1982



Patientin: B., G., 27 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 15 Jahren, Zyklen regelmäßig, fünf Jahre lang Spontanperioden, keine Geburten oder Fehlgeburten. 1972 bis 1974 Einnahme von Ovulationshemmern (Neogynon), nach deren Absetzen normale Abbruchblutung, darauf für zwei Zyklen Microgynon, nach Beendigung der Einnahme sekundäre Amenorrhoe. Seit 1975 nur eine Blutung. Vor vier Jahren Gewichtsabnahme um neun kg (Gewicht 46 kg, Größe 158 cm). Kinderwunsch seit einem Jahr.

Vaginale Untersuchung: Uterus klein, glatt, anteflektiert, antevertiert, beweglich. Adnexe und Parametrien bds. frei.

Laparotomie (1980): Exstirpation einer Ovarialzyste und Paraovarialzyste rechts, sowie einer Paraovarialzyste links. Histologie: gutartige Zystenbildung, kein Malignitätsverdacht.

Gestagen-Test (1978): positiv  
(1980): negativ  
Clomiphen-Test (1980): negativ

Diagnose: sekundäre Amenorrhoe  
primäre Sterilität

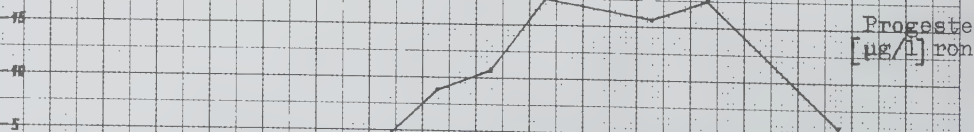
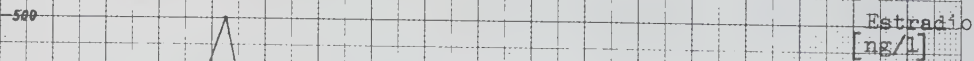
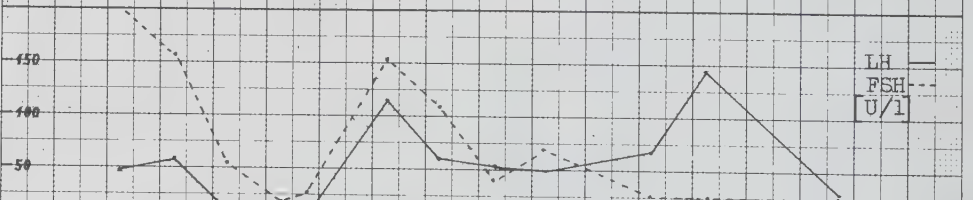
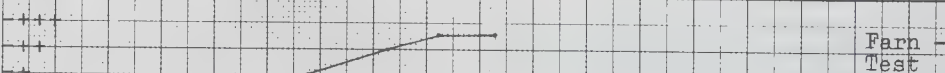
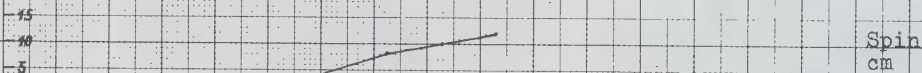
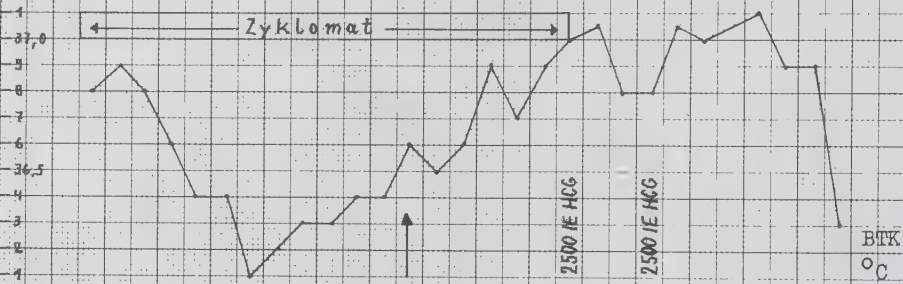
Therapie:

Gn-RH Gabe mit dem "Zyklomat": biphasische Basaltemperaturkurve, keine Gravidität.

B., G.:

"Zyklomat" März/April 1981

März 24 26 28 30 1 3 5 7 9 11 13 15 17 19 21 Apr.



Patientin: C., S., 31 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 15 Jahren, unregelmäßige Zyklen, Oligomenorrhoe, mehrjährige sekundäre Amenorrhoe. Keine Geburten, Fehlgeburten oder gynäkologischen Erkrankungen.

Kinderwunsch seit zehn Jahren.

Vaginale Untersuchung: Uterus sehr klein, anteflektiert, antevertiert, beweglich. Adnexe und Parametrien bds. frei.

Vaginale Zytologie: Proliferationsgrad 3 - 4

Hysterosalpingographie (1975): Normales Cavum uteri, Tuben bds. durchgängig.

Gestagen-Test: positiv

Clomiphen-Test: negativ

LH-RH-Test: LH von 57,6 auf 75,6 U/l

Diagnose: sekundäre Amenorrhoe  
primäre Sterilität

Andrologie: normaler Befund beim Ehemann.

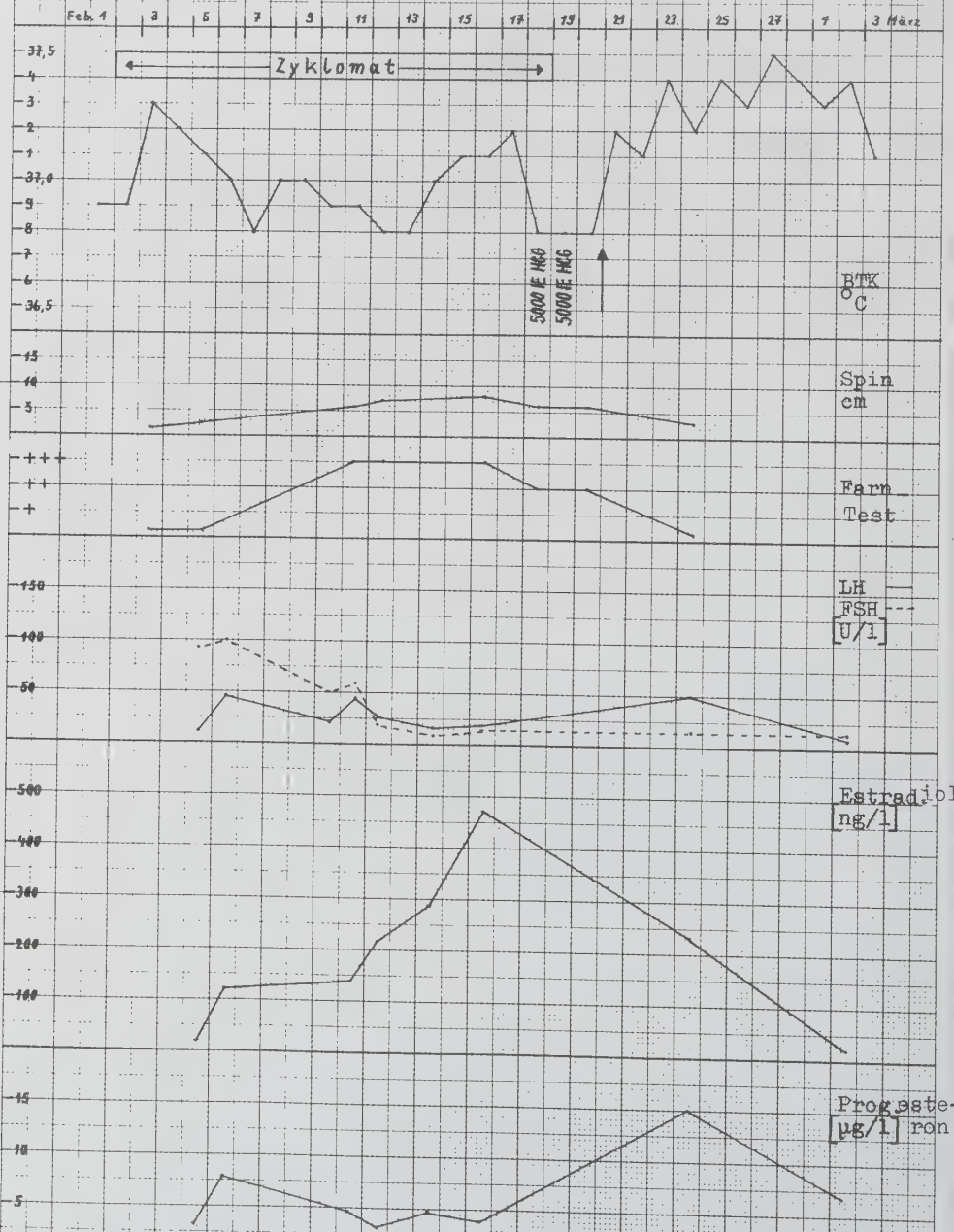
Therapie:

1978 nach Gabe eines Östrogen-Gestagen-Präparates (Cyclo-Progynova) oder eines Gestagens (Primolut-Nor) jeweils Abbruchblutungen, aber monophasische Basaltemperaturkurven.

1979 Versuch der Ovulationsauslösung mit Clomiphen (Dyneric) in steigender Dosierung: keine Ovulation, keine Abbruchblutung.

Februar 1981 Gn-RH Substitution mit dem "Zyklomat": keine eindeutig biphasische Basaltemperaturkurve, keine Gravidität.

C., S.: "Zyklomat" Februar/März 1981



Patientin: E., R., 22 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 12 Jahren, Oligomenorrhoe. Keine Geburten oder Fehlgeburten. Seit dem 16. Lebensjahr Einnahme von Hormonen, darunter regelmäßige Abbruchblutungen. 1980 Beendigung der Hormontherapie, danach sekundäre Amenorrhoe.

Kinderwunsch seit einem Jahr.

Vaginale Untersuchung: Uterus normal groß, antevertiert, anteflektiert, mobil. Adnexe und Parametrien bds. frei.

Gestagen-Test: positiv  
Clomiphen-Test: negativ

Diagnose: sekundäre Amenorrhoe  
primäre Sterilität

Therapie:

Januar/Februar 1982 1. Gn-RH Substitution mit dem "Zyklomat": Ovulation, keine Schwangerschaft.  
März 1982 2. Behandlungszyklus mit dem "Zyklomat": biphasischer Verlauf, keine Gravidität.  
Mai/Juni 1982 3. Versuch, Juni/Juli 1982 4. Zyklus mit dem "Zyklomat": jeweils Ovulation, aber keine Schwangerschaft.

E., R.: 1. "Zyklomat" Januar/Februar 1982

Jan. 11 13 15 17 19 21 23 25 27 29 31 2 4 6 Feb.

← Zyklomat →

2500 IE HCG

2500 IE HCG

2500 IE HCG

BTK  
C

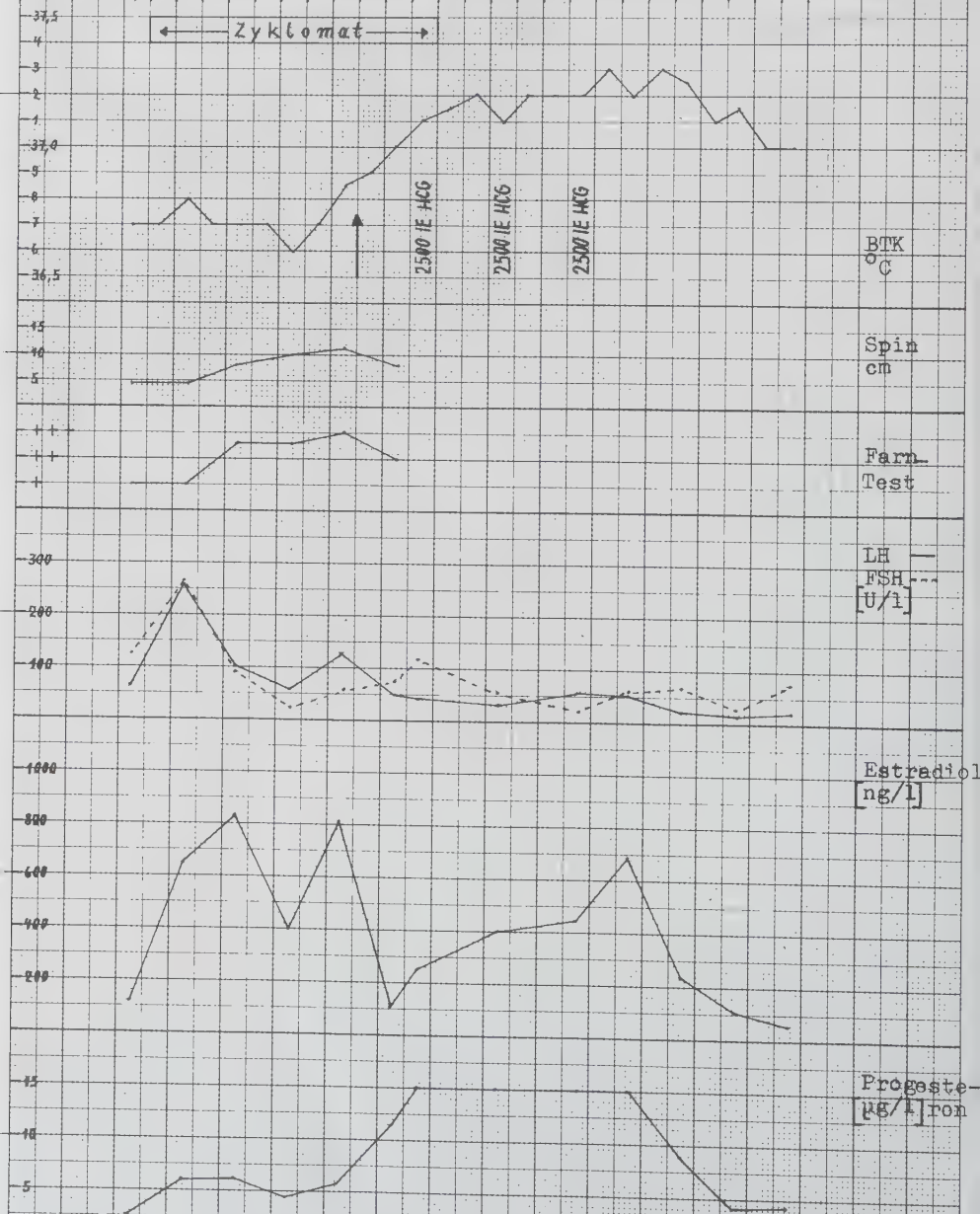
Spin  
cm

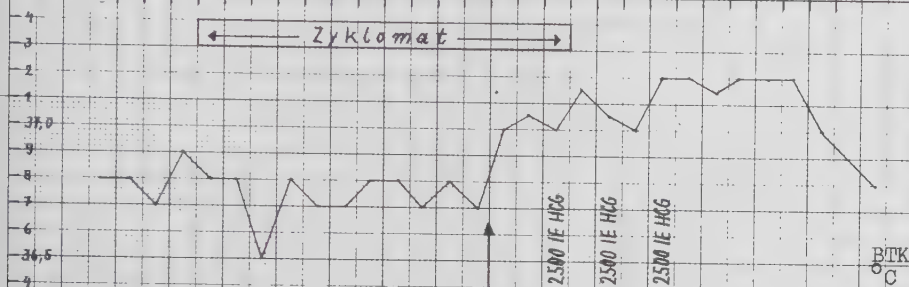
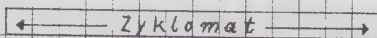
Farn-  
Test

LH —  
FSH ---  
[U/l]

Estradiol  
[ng/l]

Progesteron  
[µg/l]

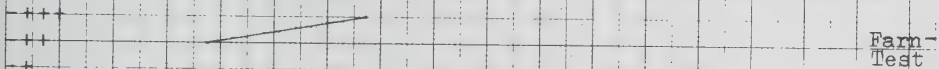




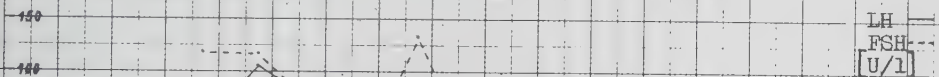
BTK  
C



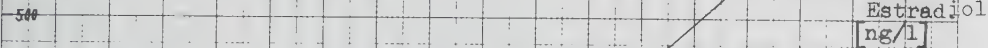
Spin  
cm



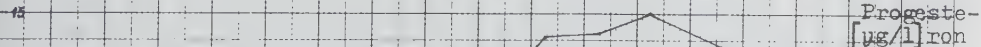
Farm-  
Test



|     |     |
|-----|-----|
| LH  | --- |
| FSH | --- |
| U/l |     |



|           |  |
|-----------|--|
| Estradiol |  |
| [ng/l]    |  |

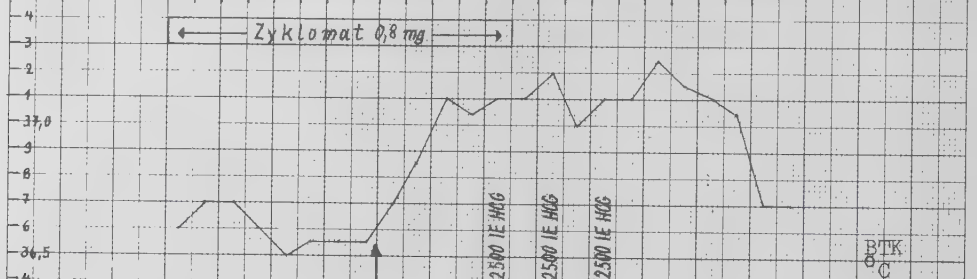


|              |
|--------------|
| Progesterone |
| [ug/l]ron    |

E. R.: 3. "Zyklomat" Mai/Juni 1982

19 21 23 25 27 29 31 2 4 6 8 10 Juni

← Zyklomat 0,8 mg →

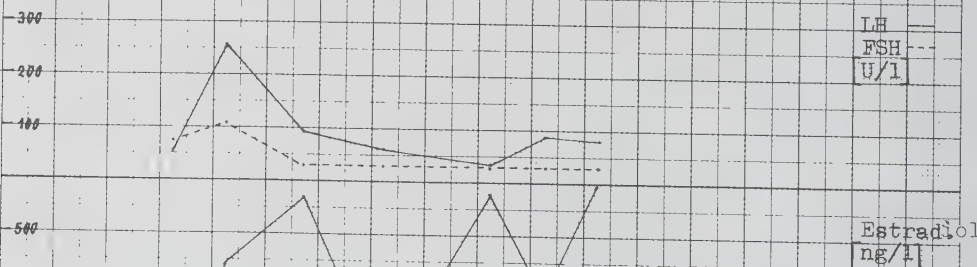


BTK  
C

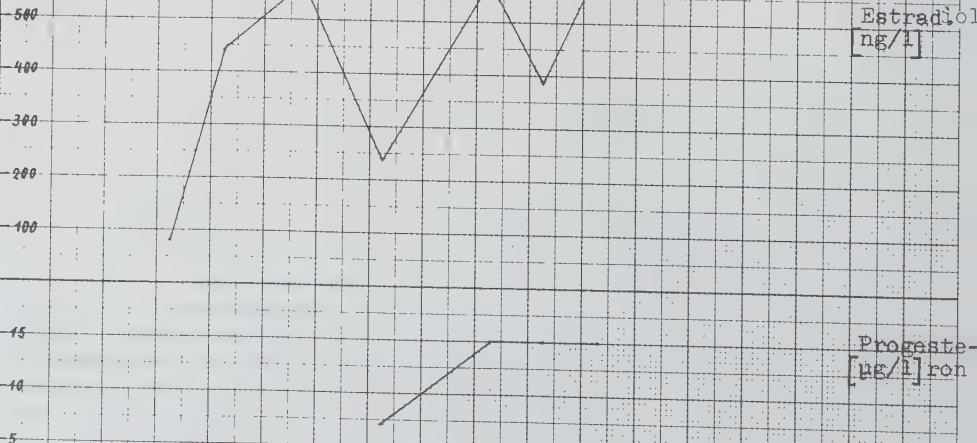


Spin  
ch

Farn -  
Test



LH  
FSH  
U/l



Estradiol  
[ng/l]

Progesteron  
[µg/l]

E., R.: 4. "Zyklomat" Juni/Juli 1982

Juni 30 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 Juli

← Zyklomat 0,8 mg →

37,5

37,0

36,5

BTK  
°C

15

10

5

Spin  
cm

11

11

11

Farn  
Test

150

100

50

LH  
FSH  
[U/l]

500

400

300

200

100

Estradiol  
[ng/l]

10

5

Progeste-  
[µg/l] ron

Patientin: E., A., 30 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 12 Jahren, Zyklen regelmäßig, keine eindeutig biphasischen Basaltemperaturkurven. Keine Geburten oder Fehlgeburten. 1970 Adnexitis. Behandelte Hyperthyreose.  
Kinderwunsch seit sechs Jahren.

Vaginale Untersuchung: Uterus hühnereigroß, anteflektiert, antevertiert, mobil. Adnexe und Parametrien bds. frei.

Vaginale Zytologie: Proliferationsgrad 1

Mammæ o.B., intermammäre Behaarung.

Pertubation (1976): nur linke Tube durchgängig.

Hysterosalpingographie (1976): rechte Tube intramuraler Verschuß, linke Tube frei, normales Cavum uteri.

Laparoskopie mit Chromopertubation (1977): linke Tube frei, rechte Tube nicht durchgängig, vereinzelt Endometriose-Herde.

Gestagen-Test: positiv

Clomiphen-Test: negativ

Diagnose: primäre Sterilität  
Endometriose, Tubenfaktor

Andrologie: Asthenozoospermie, Fertilität des Ehemannes herabgesetzt.

Therapie:

Mehrere Versuche zur Ovulationsauslösung mit Clomiphen (Dyneric) in steigender Dosierung (bis 5 x 150 mg) mißlingen 1979 und 1980. Noch höhere Dosierungen waren wegen Sehstörungen nicht möglich.

Fünf Gonadotropin-Behandlungen (1979) erzielten Ovulationen, aber keine Gravidität.

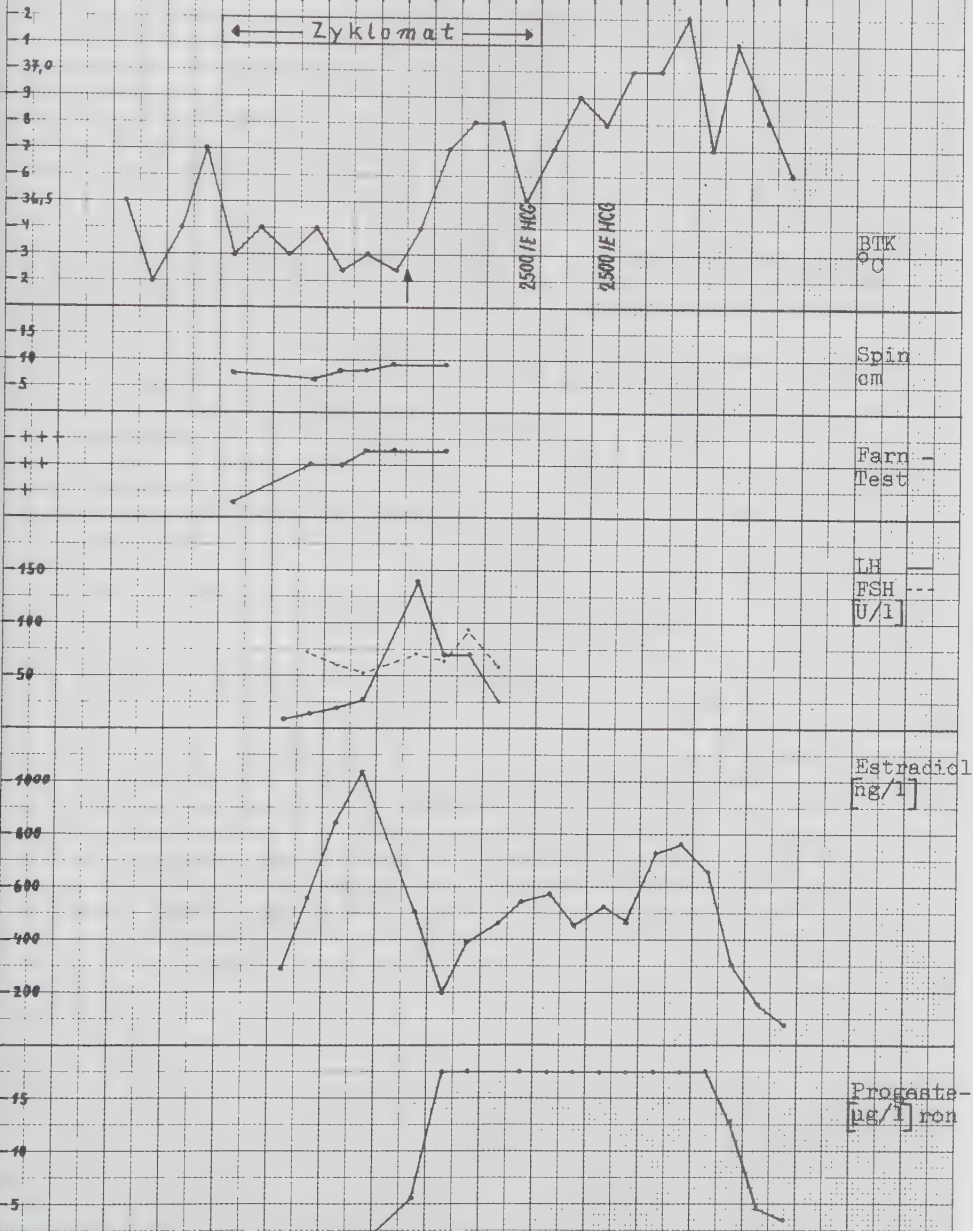
Februar/März 1981 Gn-RH Substitution mit dem "Zyklo-mat": biphasischer Zyklus, keine Schwangerschaft.

E., A.:

"Zyklomat" Februar/März 1981

Feb. 12 14 16 18 20 22 24 26 28 2 4 6 8 März

← Zyklomat →



Patientin: M., H., 27 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 11/12 Jahren, Zyklus immer unregelmäßig.  
1978 spontane Schwangerschaft, Abort in der 11. SSW.  
Seitdem Oligomenorrhoe und anovulatorische Zyklen.  
Leichter Hirsutismus im Bereich der Beine.  
Kinderwunsch seit drei Jahren.

Vaginale Untersuchung: Uterus normal groß, antever-  
tiert, anteflektiert, mäßig mobil. Adnexe und Para-  
metrien unauffällig.

Hysterosalpingographie (1980): Uteruscavum o.B., Tu-  
ben bds. durchgängig.

Röntgenologischer Schädelbefund (1981): Sella o.B.

Gestagen-Test: positiv

Clomiphen-Test: negativ

LH-RH-Test: LH von 117 auf 388 U/l, FSH von 50 auf  
106 U/l

Diagnose: primäre Oligomenorrhoe  
hypothalamische Ovarialinsuffizienz  
sekundäre Sterilität

Andrologie: Spermogramm des Ehemannes ergab einen  
normalen Befund.

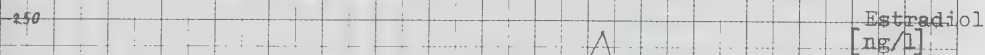
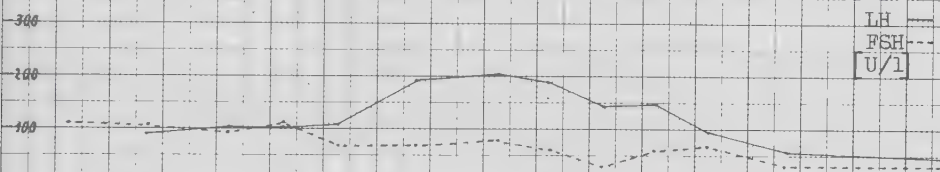
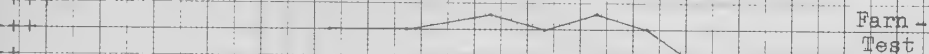
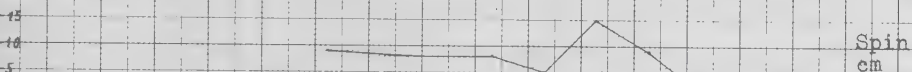
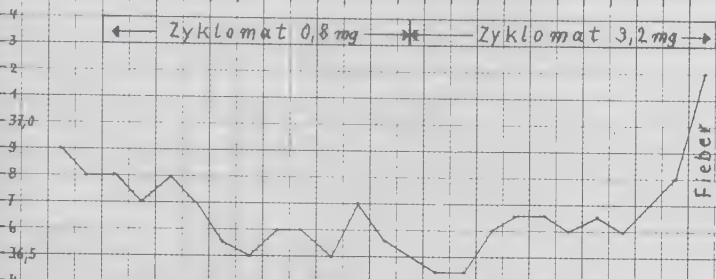
Therapie:

1976 Behandlung mit Östrogenen, 1979 und 1980 Ver-  
such der Ovulationsauslösung mit Clomiphen (Dyneric)  
und Bromocriptin (Pravidel): anovulatorische Zyklen.  
April/Mai 1982: nach Auslösung einer Abbruchblutung  
mit einem Östrogen-Gestagen-Präparat (Prosiston),  
pulsatile Substitution von Gn-RH mit dem "Zyklomat":  
die Behandlung mußte nach 23-tägigem Verlauf wegen  
einer fiebrigen Erkältung erfolglos abgebrochen wer-  
den.

M., H.: 1. "Zyklomat" April/Mai 1982

Apr. 20 22 24 26 28 30 2 4 6 8 10 12 14 16 Mai

← Zyklomat 0,8 mg \* Zyklomat 3,2 mg →



Patientin: P., A., 27 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 14 Jahren, drei Jahre lang relativ regelmäßige Zyklen, ab 1971 Oligomenorrhoe und mitunter Dauerblutungen, anovulatorische Zyklen. Keine Geburten oder Fehlgeburten. 1978 Abrasio wegen Menometrorrhagien. Kinderwunsch seit sieben Jahren.

Vaginale Untersuchung: Uterus klein, antevertiert, anteflektiert, mobil. Portioektomie. Adnexe und Parametrien bds. frei.

Vaginale Zytologie: Proliferationsgrad 3 - 4

Chromopertubation (1978): freie Durchgängigkeit der Tuben.

Laparoskopie (1978): Cystovarien, Adhäsionen bds.

Gestagen-Test: positiv

Clomiphen-Test: negativ

LH-RH-Test: LH von 167 auf 750 U/l, FSH von 109 auf 187 U/l

Diagnose: Ovarialinsuffizienz  
primäre Sterilität (Tubenfaktor)

Andrologie: Oligozoospermie, Fertilität des Ehemannes eingeschränkt. Sims-Hühner-Test positiv.

Therapie:

~~1977/78~~ blieben mehrere Versuche mit Cyclofenil (Fertodur) ohne Erfolg.

1979/80 wurden mit Clomiphen (Dyneric) überwiegend monophasische Zyklen erzielt.

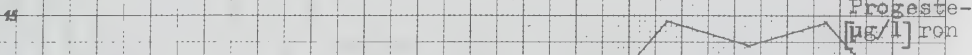
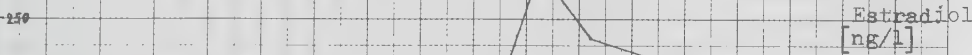
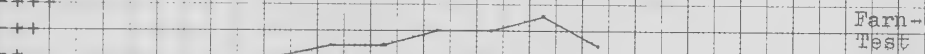
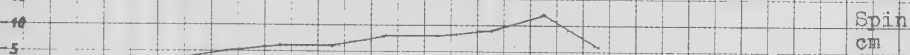
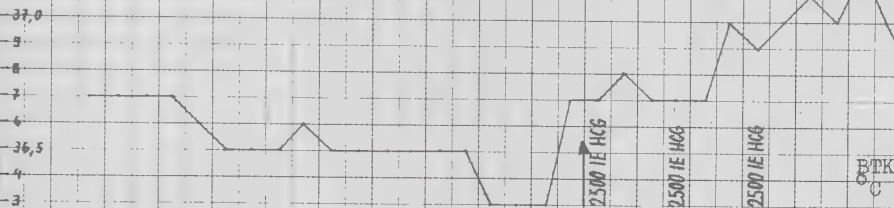
1981 wurden drei Gonadotropin-Behandlungen (Pergonal/Pregnesin) durchgeführt, bei der letzten zystische Vergrößerung der Ovarien bis zum Nabel. Rückbildung der Zysten während konservativer stationärer Behandlung. Keine Gravidität.

Im Oktober/November 1981 Gn-RH Substitution mit dem "Zyklomat": Ovulation, keine Schwangerschaft.

P., A.: 1. "Zyklomat" Oktober/November 1981

Oktober 18 20 22 24 26 28 30 1 3 5 7 9 11 13 15 17 Nov.

← Zyklomat →





Gruppe III

Patientin: A., M., 27 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 11 Jahren, zunächst regelmäßige Zyklen, ab 1974 Oligomenorrhoe, dann mehrjährige sekundäre Amenorrhoe. Keine Geburten, Fehlgeburten oder gynäkologischen Erkrankungen.  
Kinderwunsch seit zwei Jahren.

Vaginale Untersuchung: Uterus klein, anteflektiert, antevertiert, beweglich. Adnexe und Parametrien bds. frei.

Vaginale Zytologie: Proliferationsgrad 3 - 4

Gestagen-Test: negativ

Clomiphen-Test: negativ

LH-RH-Test: LH von 20 auf 84 U/l

Diagnose: sekundäre Amenorrhoe  
primäre Sterilität

Andrologie: Asthenozoospermie, Fertilität des Ehemannes herabgesetzt.

Therapie:

Seit 1974 Behandlung mit Hormontabletten (Prosiston, Cyclo-Progynova): jeweils Abbruchblutungen, monophasische Zyklen. Ohne Tabletten keine Blutung.  
April 1981 Gn-RH Gabe mit dem "Zyklomat": monophasische Basaltemperaturkurve, keine Gravidität.  
Oktober/November 1981 zweiter Zyklus mit dem "Zyklomat": Ovulation, keine Schwangerschaft.

A., M.: 1. "Zyklomat" April/Mai 1981

Apr. 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 2. Mai

LH —  
FSH —  
[U/l]

Estradiol  
[ng/l]

Progesteron  
[µg/l]

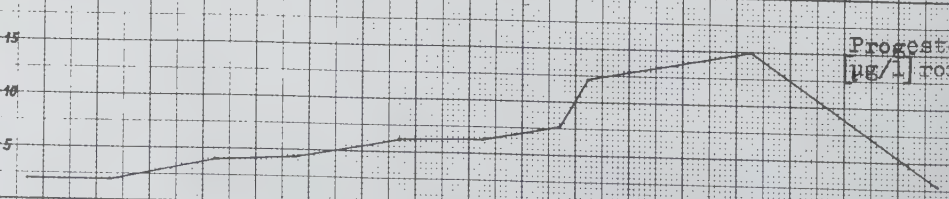
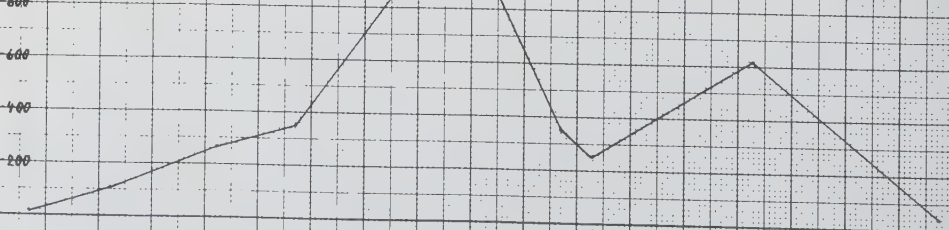
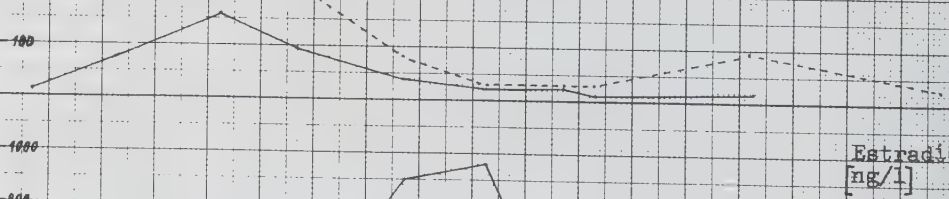
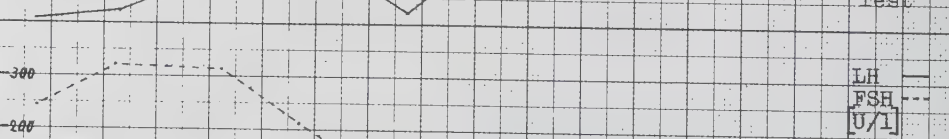
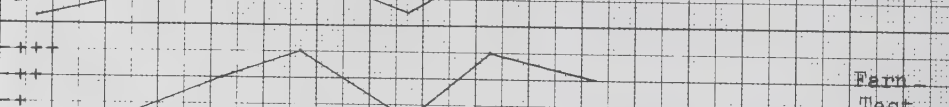
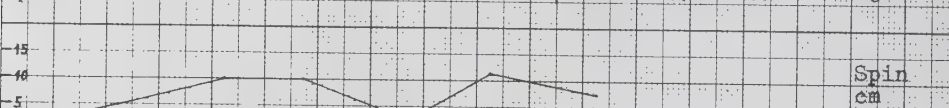
← Zyklomat →

Basaltemperaturkurve wurde von der Patientin nicht geführt.

A., M.: 2. "Zyklomat" Oktober/November 1981

Ok 19 21 23 25 27 29 31 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 Nov.

← Zyklomat →



Patientin: D., J., 24 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 13 Jahren, unregelmäßige Zyklen. Keine Geburten, Fehlgeburten oder gynäkologischen Erkrankungen. Nach Einnahme eines Ovulationshemmers (Sequilar) seit Juli 1978 sekundäre Amenorrhoe. Kinderwunsch seit einem Jahr.

Vaginale Untersuchung: Uterus klein, anteflektiert, antevertiert, mobil. Adnexe und Parametrien bds. frei.

Vaginale Zytologie: Reifegrad 3 - 4

Hysterosalpingographie (1981): unauffälliges Cavum uteri, zarte durchgängige Tuben, kein Hinweis auf Verwachsungen.

Gestagen-Test: negativ

Clomiphen-Test: negativ

LH-RH-Test: LH von 20 auf 67 U/l, FSH von 85 auf 151 U/l

Diagnose: sekundäre Amenorrhoe  
primäre Sterilität

Andrologie: Normospermie bei erniedrigtem Fruktosegehalt, Fertilität eingeschränkt. Sims-Huhner-Test positiv.

Therapie:

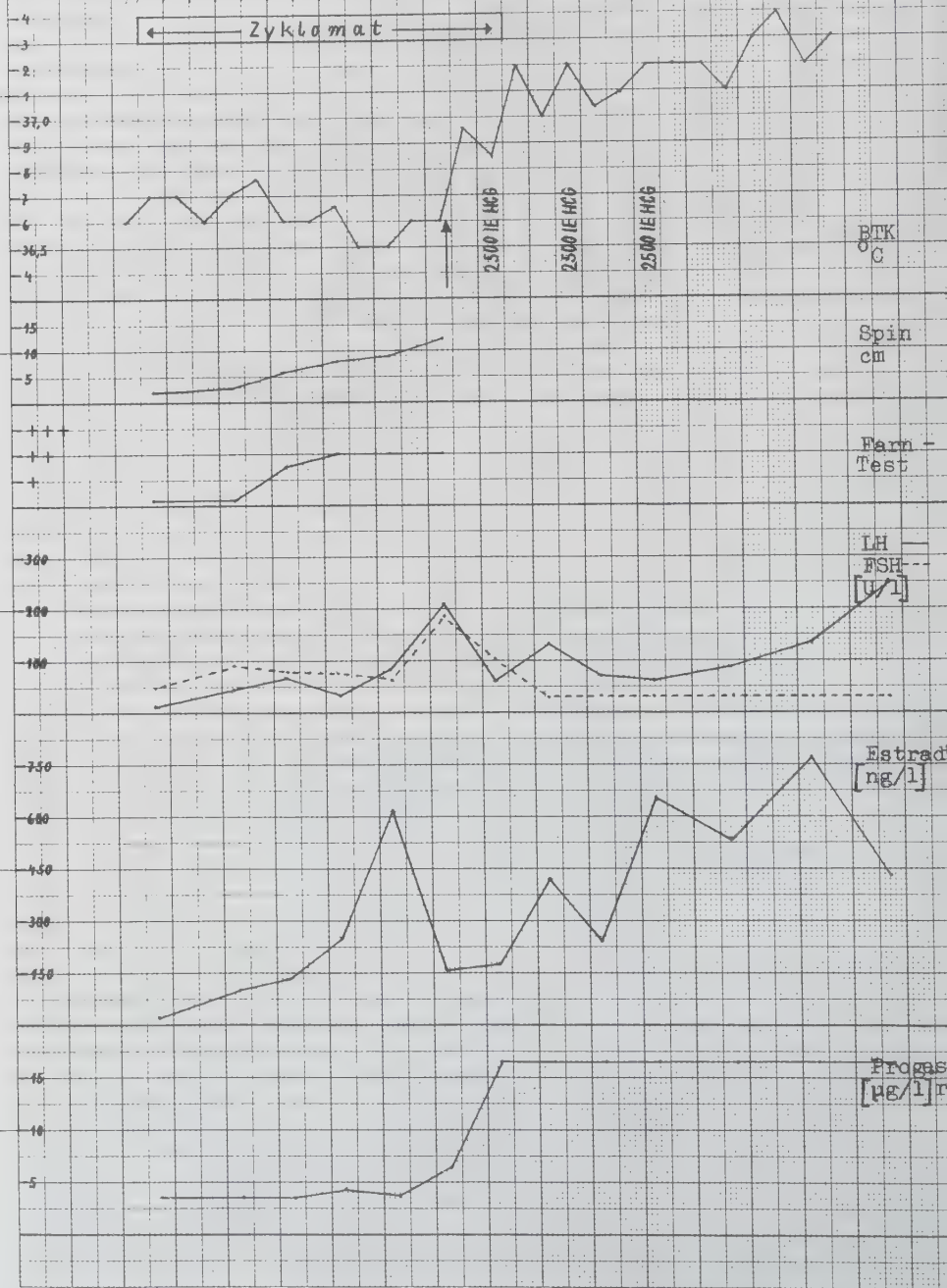
1980 bei mehreren Behandlungszyklen mit Clomiphen (Dyneric) nur monophasische Basaltemperaturkurven. Nach Blutungsauslösung mit einem Östrogen-Gestagen-Präparat (Cyclo-Progynova) im August 1981 Gn-RH Substitution mit dem "Zyklomat": Ovulation und Graviddität.  
Die Schwangerschaft endete in der 15. SSW mit einem Abort.

D., J.:

"Zyklomat" August/September 1981

Aug. 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 1 3 5 7 9 Sep.

← Zyklomat →



Patientin: G., H., 31 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 16 Jahren, Zyklus immer unregelmäßig, danach langjährige sekundäre Amenorrhoe. Keine Geburten oder Fehlgeburten. Adipositas. Kinderwunsch seit 12 Jahren.

Vaginale Untersuchung: Uterus klein, anteflektiert, antevertiert, mobil. Adnexe und Parametrien bds. frei. Vaginale Zytologie: Proliferationsgrad 3

Diagnostische Abrasio (1975): Histologie ergibt unvollständig aufgebautes Endometrium.

Gestagen-Test: negativ

Clomiphen-Test: negativ

LH-RH-Test: LH von 7 auf 40 U/l, FSH von 46 auf 104 U/l

Diagnose: sekundäre Amenorrhoe  
primäre Sterilität

Andrologie: isolierte Teratozoospermie mit partieller Nekrozoospermie, Fertilität gering bis mäßig eingeschränkt. Sims-Huhner-Test positiv.

Therapie:

Nach kombinierter Östrogen- (Progynon C) und Gestagen- (Duphaston) Gabe Abbruchblutungen. Bei mehreren Versuchen mit Clomiphen (Dyneric) einmal Spätovulation, sonst immer monophasische Zyklen. 1978 Behandlung mit Gonadotropinen (Humegon/Predalon): kleine Ovarialzyste rechts, keine Gravidität. Juni und August 1981: nach Auslösung einer Abbruchblutung (Prosiston) zweimal Gn-RH Substitution mit dem "Zyklomat": jeweils fragliche Ovulation, keine Schwangerschaft.

G., H.: 1. "Zyklomat" Juni 1981

Mai 28 31 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 Juni

← Zyklomat →

2500 IE HCG

BTK  
°C

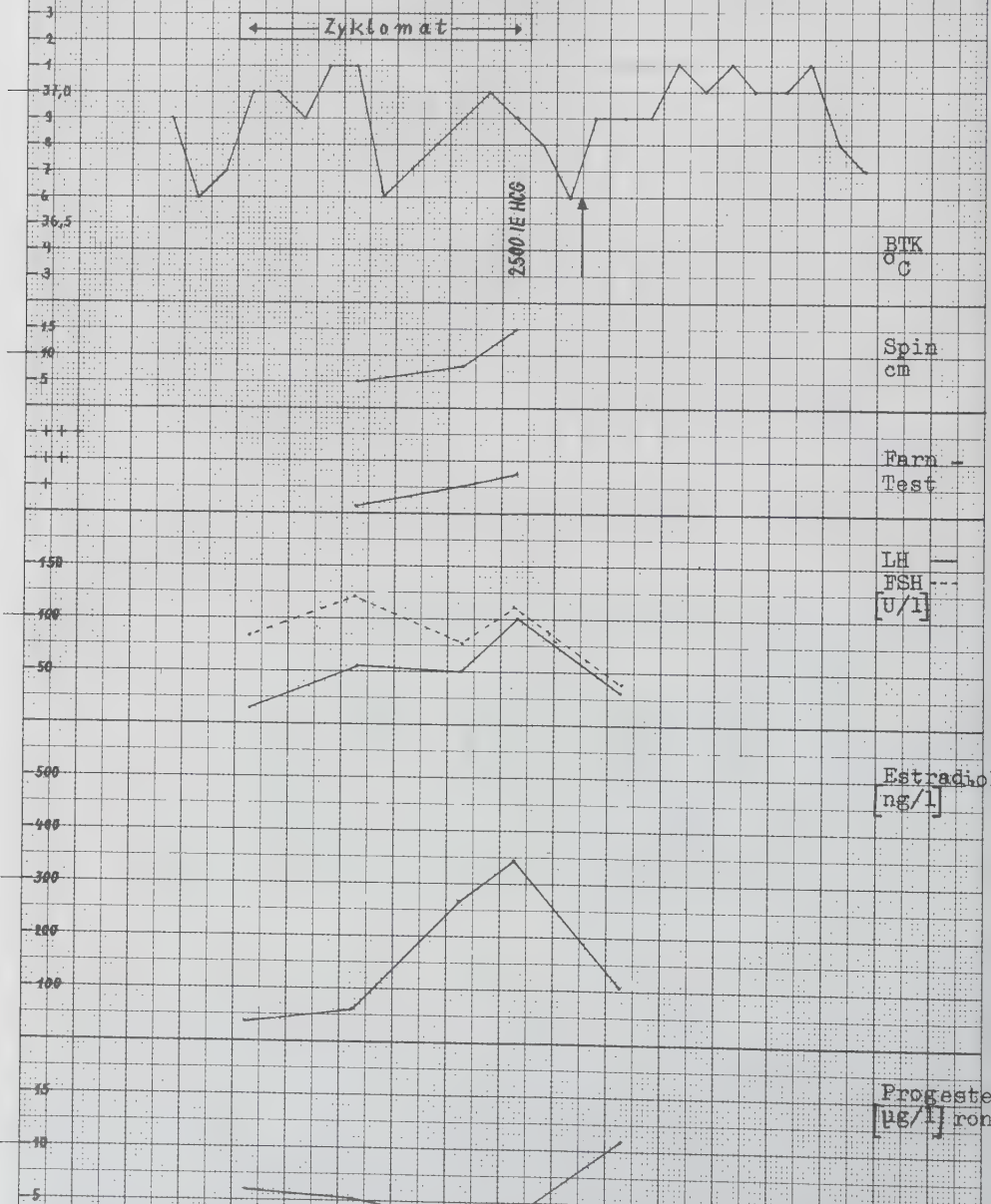
Spin  
cm

Fern -  
Test

LH —  
FSH ---  
[U/l]

Estradio  
[ng/l]

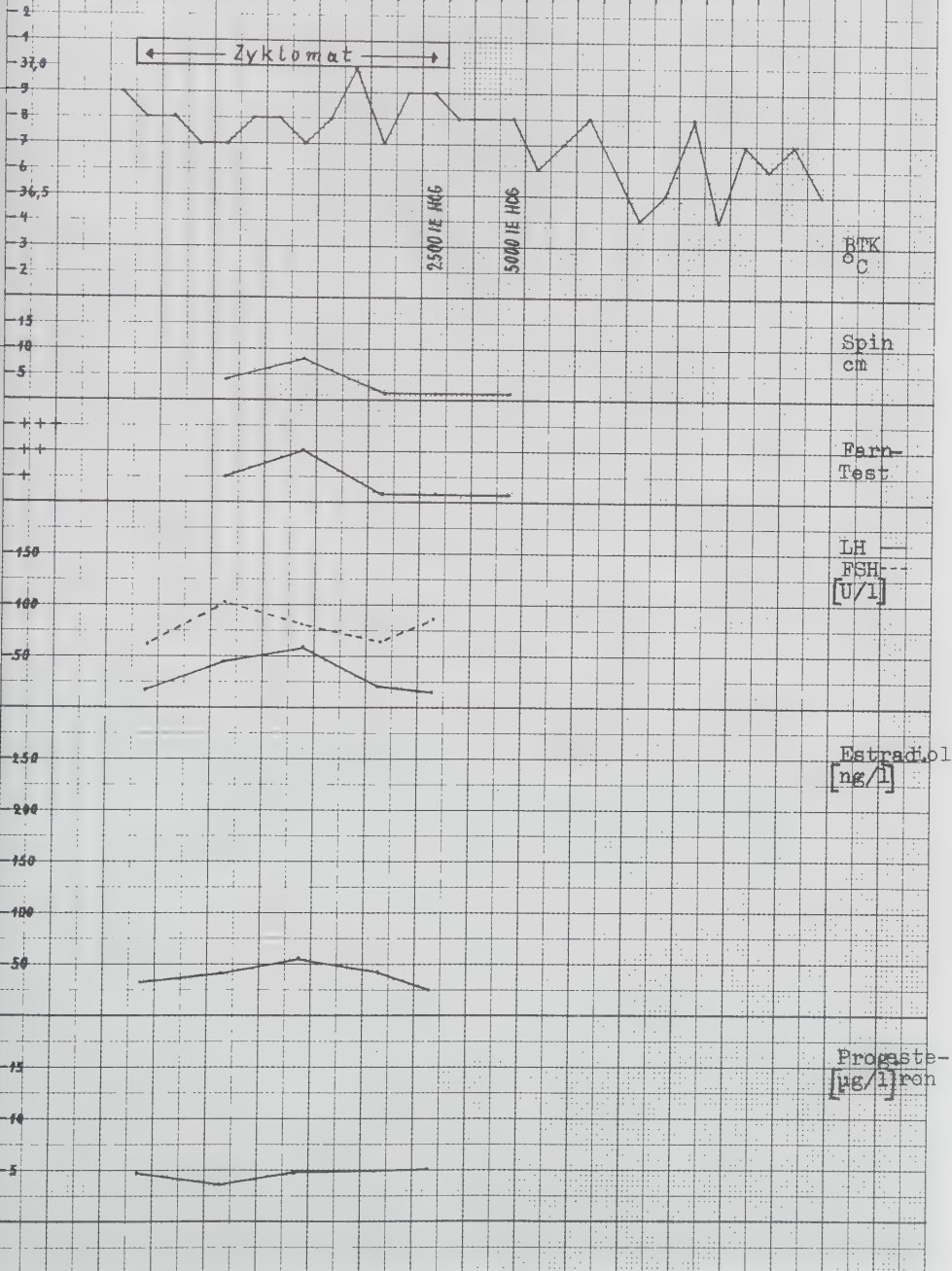
Progesteron  
[µg/l]



G., H.: 2. "Zyklomat" August/September 1981

Aug 16 18 20 22 24 26 28 30 1 3 5 7 9 11 Sep

← Zyklomat →



Patientin: H., E., 29 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 16 Jahren, regelmäßige Zyklen bis zum 18. Lebensjahr. Keine Geburten oder Fehlgeburten. Von 1970 bis 1977 Einnahme eines Ovulationshemmers. 1977 bei einem Autounfall Schädel-Hirn-Trauma mit anschließender fünfmonatiger stationärer Behandlung. Seit dem Unfall sekundäre Amenorrhoe. Basaltemperaturkurven monophasisch. Kinderwunsch seit drei Jahren.

Vaginale Untersuchung: Uterus normal groß, retrovertiert, retroflektiert, mobil. Adnexe und Parametrien bds. frei.

Hysterosalpingographie (1981): unauffälliges Cavum uteri, Tuben bds. durchgängig. Verschiebung beider Ossa pubis (Unfall).

Gestagen-Test: negativ

Clomiphen-Test: negativ

LH-RH-Test: LH von 14 auf 93 U/l, FSH von 182 auf 214 U/l

Diagnose: posttraumatische, eugonadotrope, normoprolaktinämische sekundäre Amenorrhoe  
primäre Sterilität

Therapie:

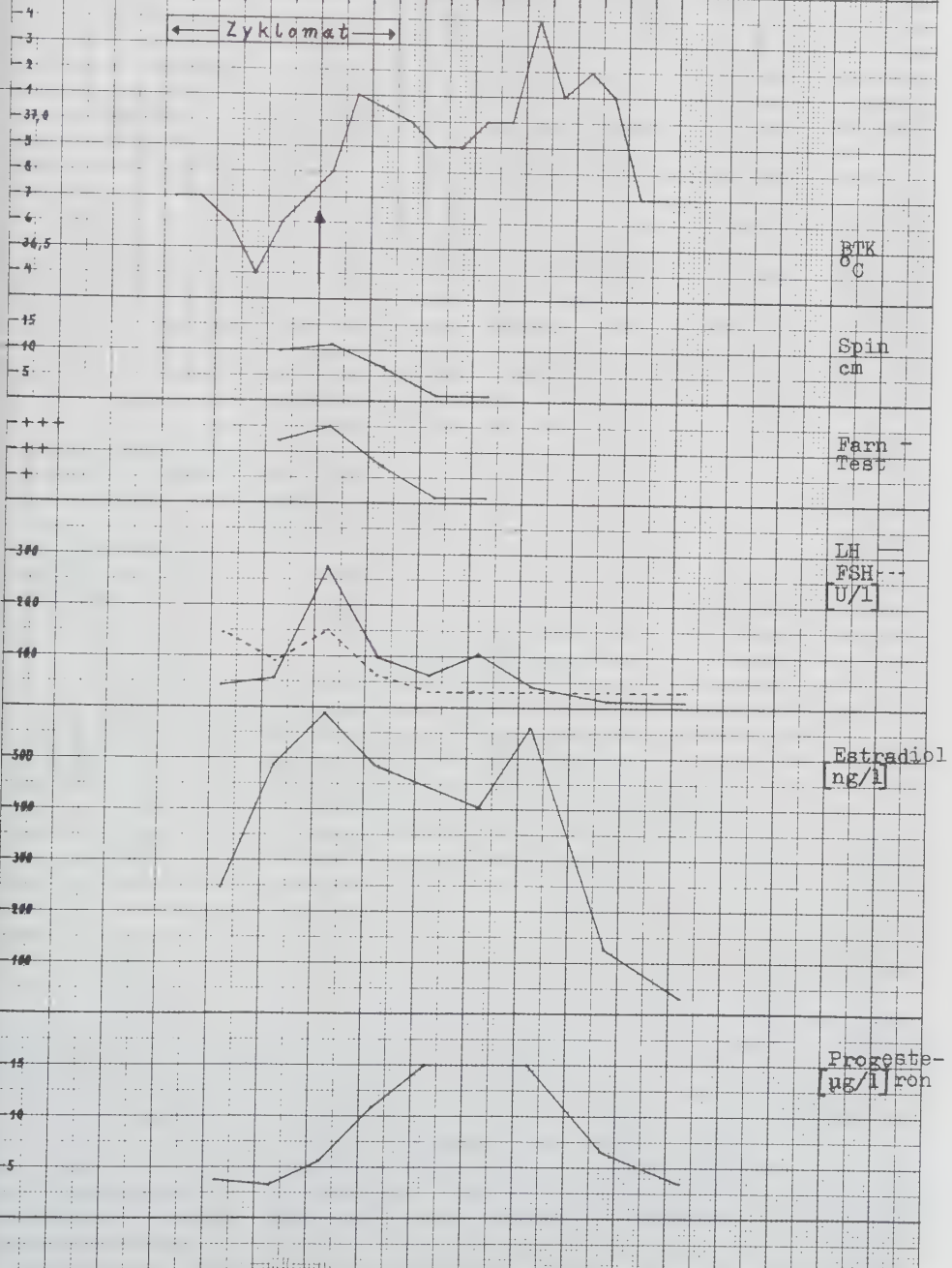
Gn-RH Substitution mit dem "Zyklomat", dabei leichte Überstimulierungsreaktion mit etwa mandarinengroßen Ovarialzysten bds., biphasischer Zyklus, keine Schwangerschaft.

Im Mai 1982 zweiter Versuch mit dem "Zyklomat" mit der gleichen Dosierung: Ovulation und Gravidität.

H., I.: 1. "Zyklomat" November/Dezember 1981

Nov. 20 22 24 26 28 30 2 4 6 8 10 Dez.

← Zyklomat →

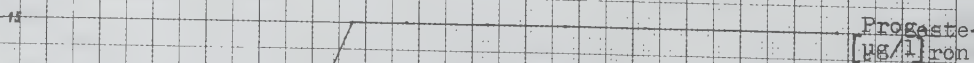
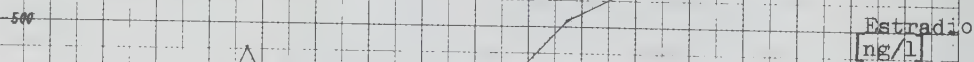
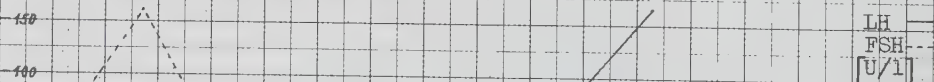
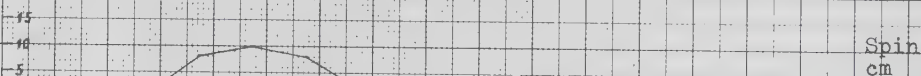
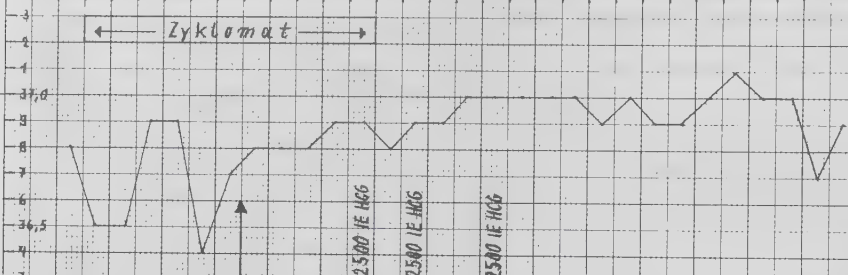


H., I.:

2. "Zyklomat" Mai 1982

May 5 7 9 11 13 15 17 19 21 23 25 27 29 31 2 June

← Zyklomat →



Patientin: H., I., 27 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 14 Jahren, unregelmäßige Zyklen. Keine Geburten, Fehlgeburten oder gynäkologischen Erkrankungen. Ab 1976 Oligomenorrhoe, seit 1980 sekundäre Amenorrhoe.

Kinderwunsch seit sieben Jahren.

Vaginale Untersuchung: Uterus hypoplastisch, ante-flektiert, antevertiert, beweglich. Adnexe und Parametrien bds. frei.

Vaginale Zytologie: Proliferationsgrad 3 - 4

Hysterosalpingographie (1977): kein pathologischer Befund, Tuben bds. durchgängig.

Gestagen-Test: negativ

Clomiphen-Test: negativ

Diagnose: sekundäre Amenorrhoe  
primäre Sterilität

Andrologie: Asthenozoospermie, Fertilität des Ehemannes eingeschränkt. Sims-Huhner-Test positiv.

Therapie:

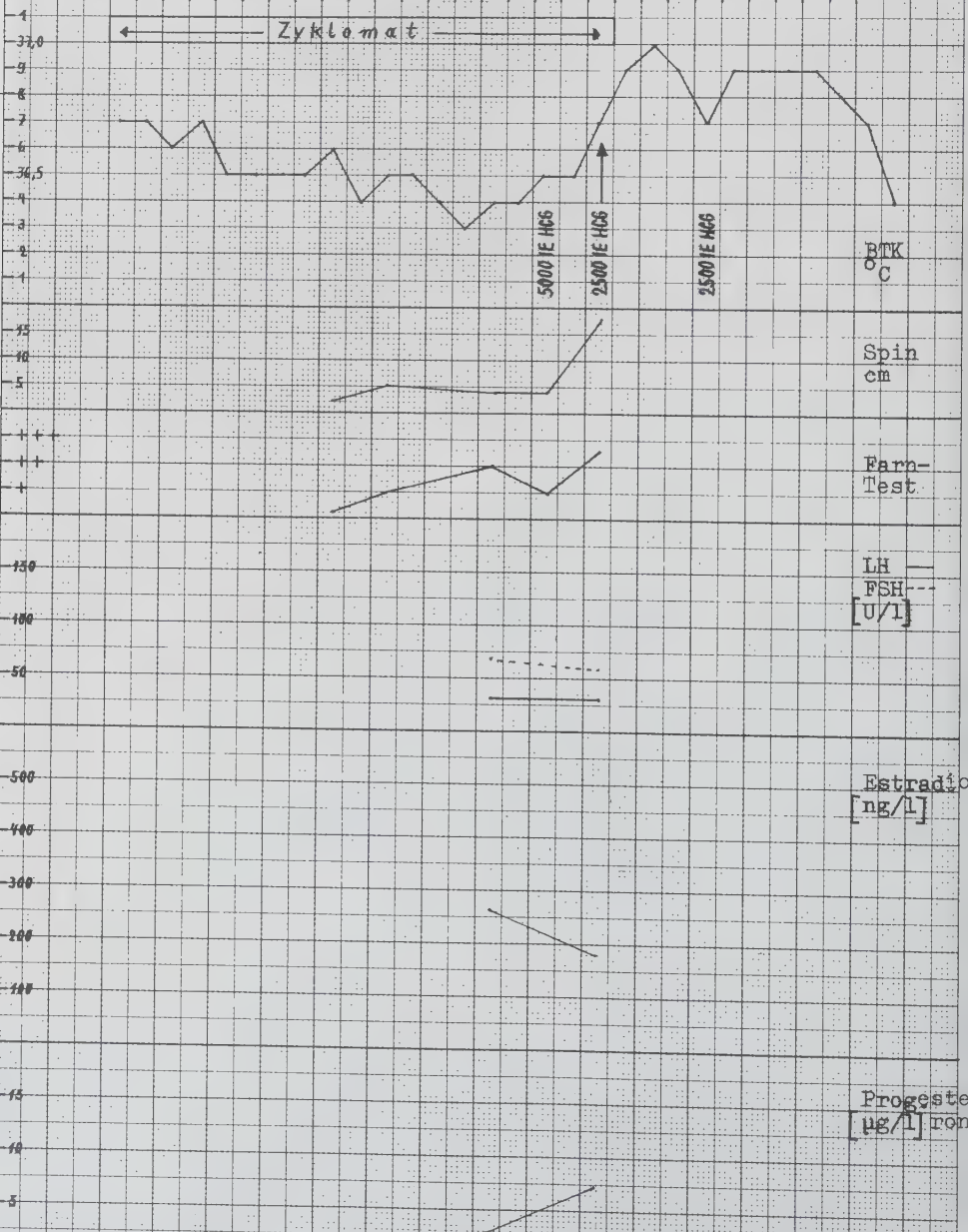
1978 vier stationäre Gonadotropin-Behandlungen (Pergonal/Predalon): jeweils Überstimulierung mit Entwicklung von Ovarialzysten bds., keine Gravidität. 1980 erneute stationäre Gonadotropin-Behandlung, wieder Überstimulierungsreaktion.

November/Dezember 1980, Dezember 1980/Januar 1981, Februar 1981 und März/April 1981 viermal Gn-RH Substitution mit dem "Zyklomat": biphasische Zyklen, keine Schwangerschaft.

Im Februar/März 1982 fünfter Versuch mit dem "Zyklomat": Ovulation und Gravidität.

H., I.: 1. "Zyklomat" November/Dezember 1980

Nov. 24 16 28 30 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 Dez.



H., I.: 2. "Zyklomat" Dezember 1980/Januar 1981

Dez. 29 31 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 Jan.

← Zyklomat →

2500 IE HCG

Progeston

BTX  
C

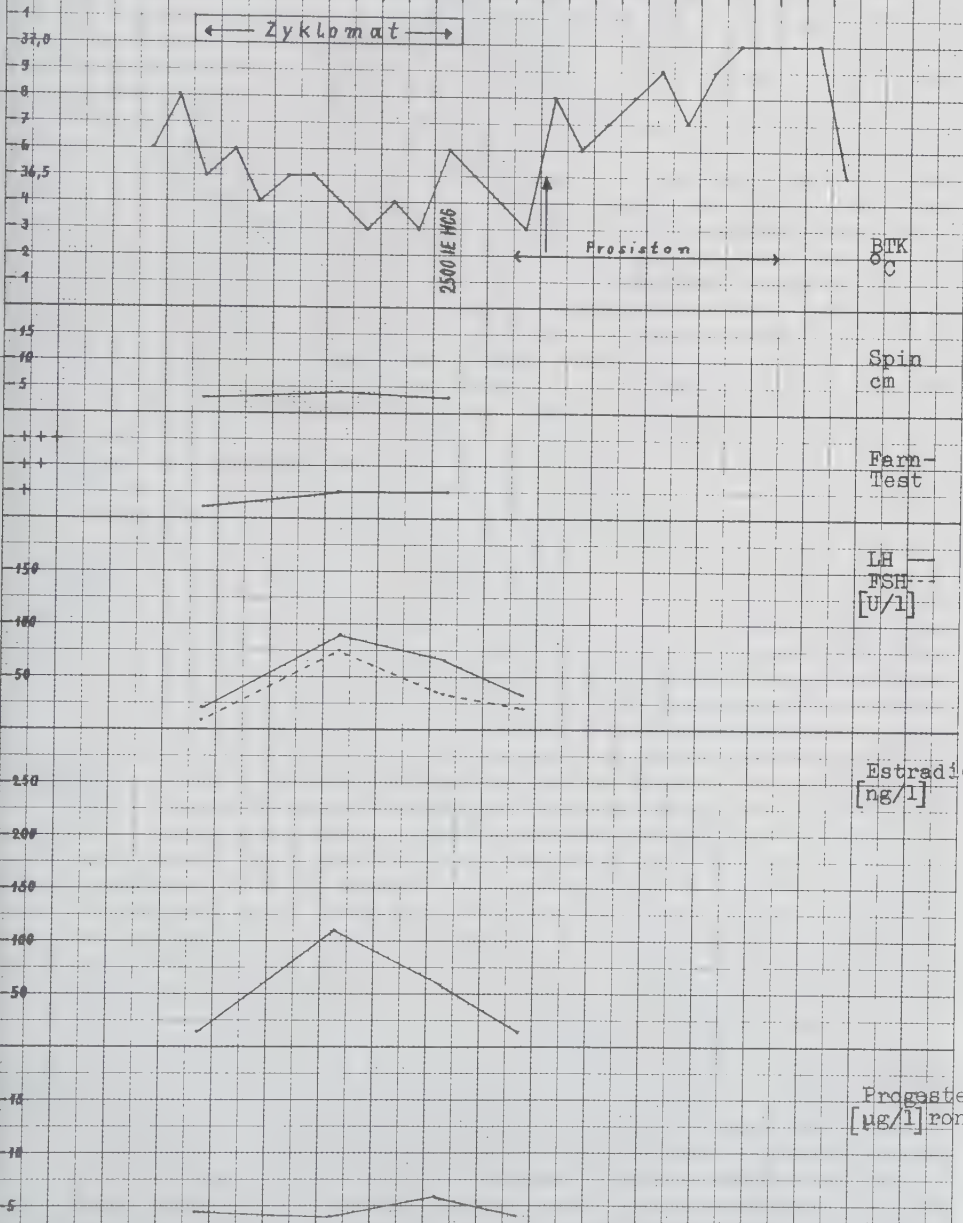
Spin  
cm

Fern-  
Test

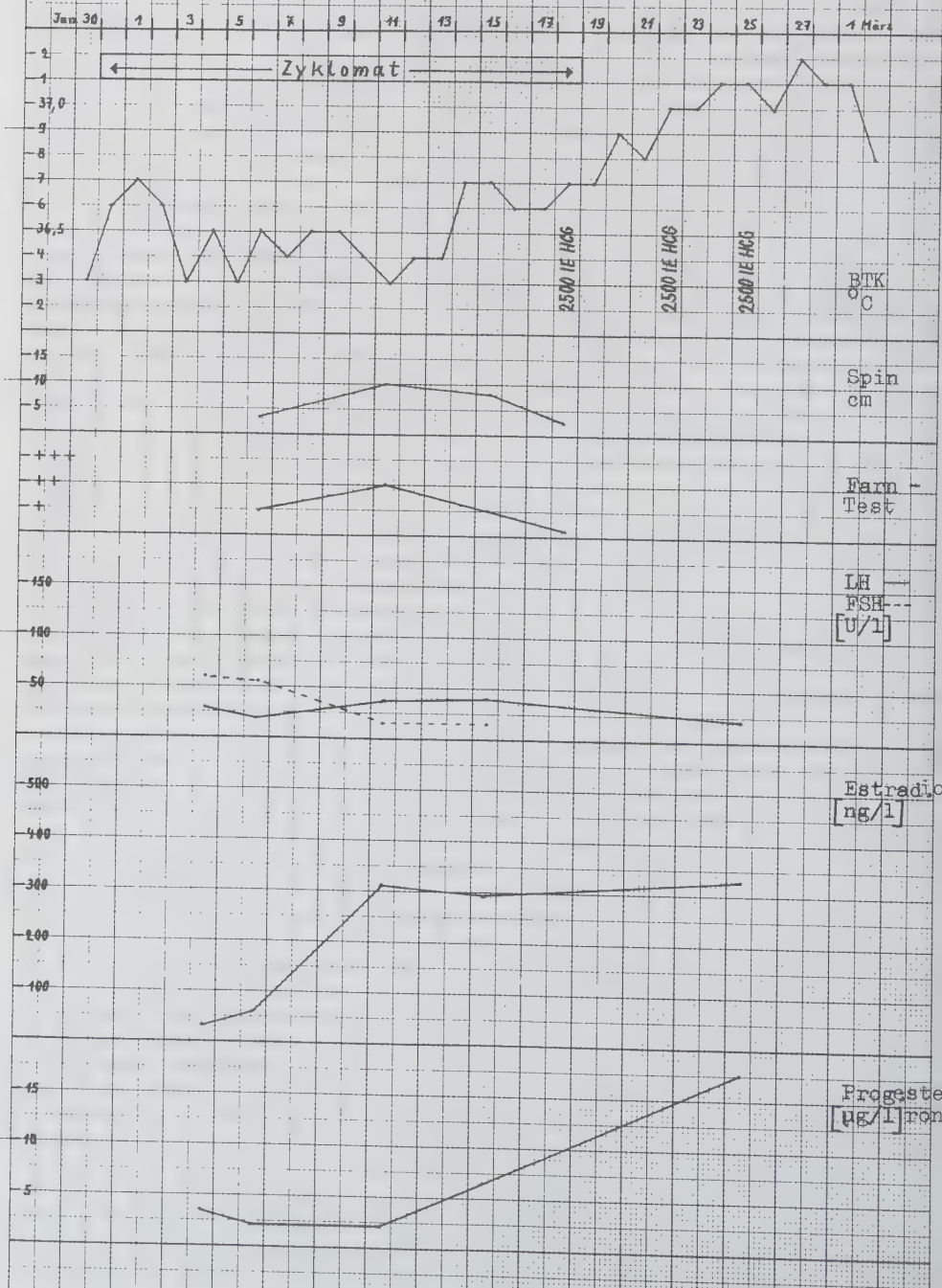
LH —  
FSH —  
[U/l]

Estradiol  
[ng/l]

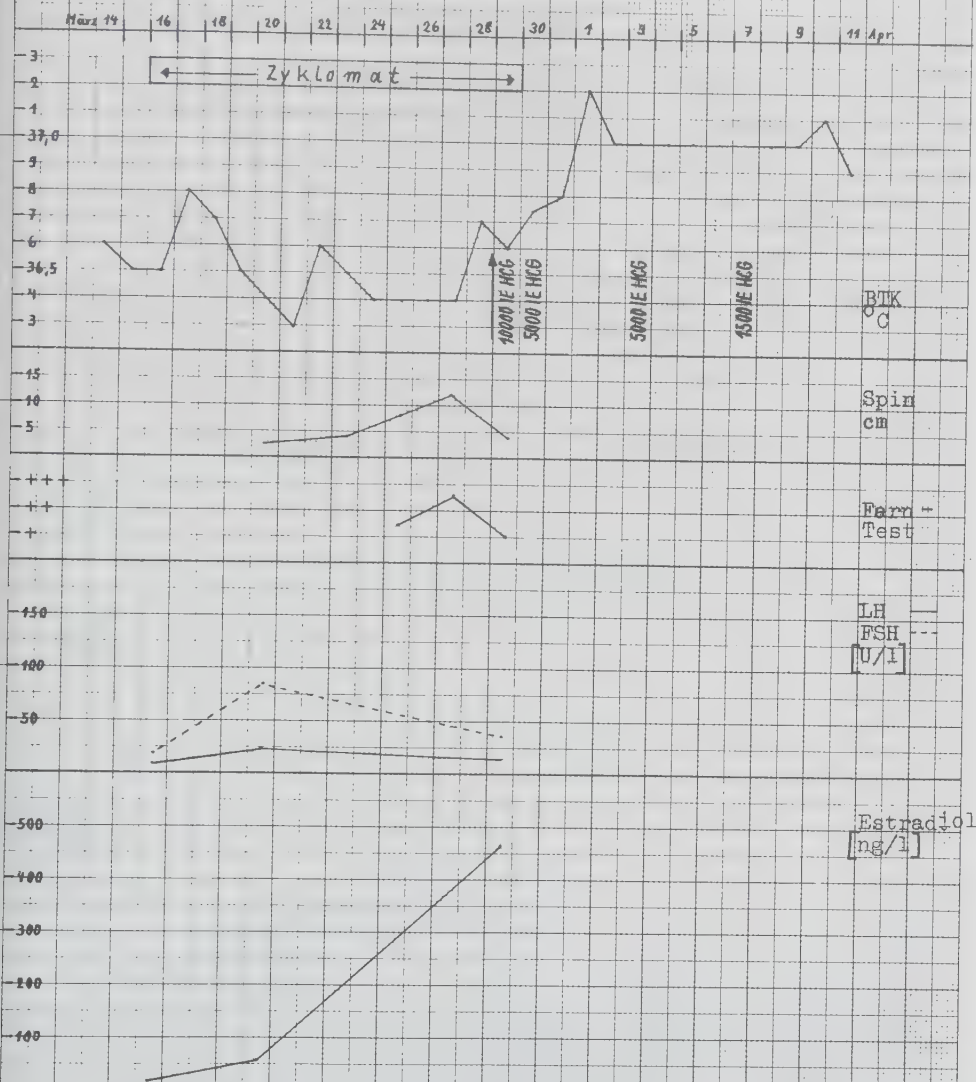
Progesteron  
[µg/l]



H., I.: 3. "Zyklomat" Januar/Februar 1981

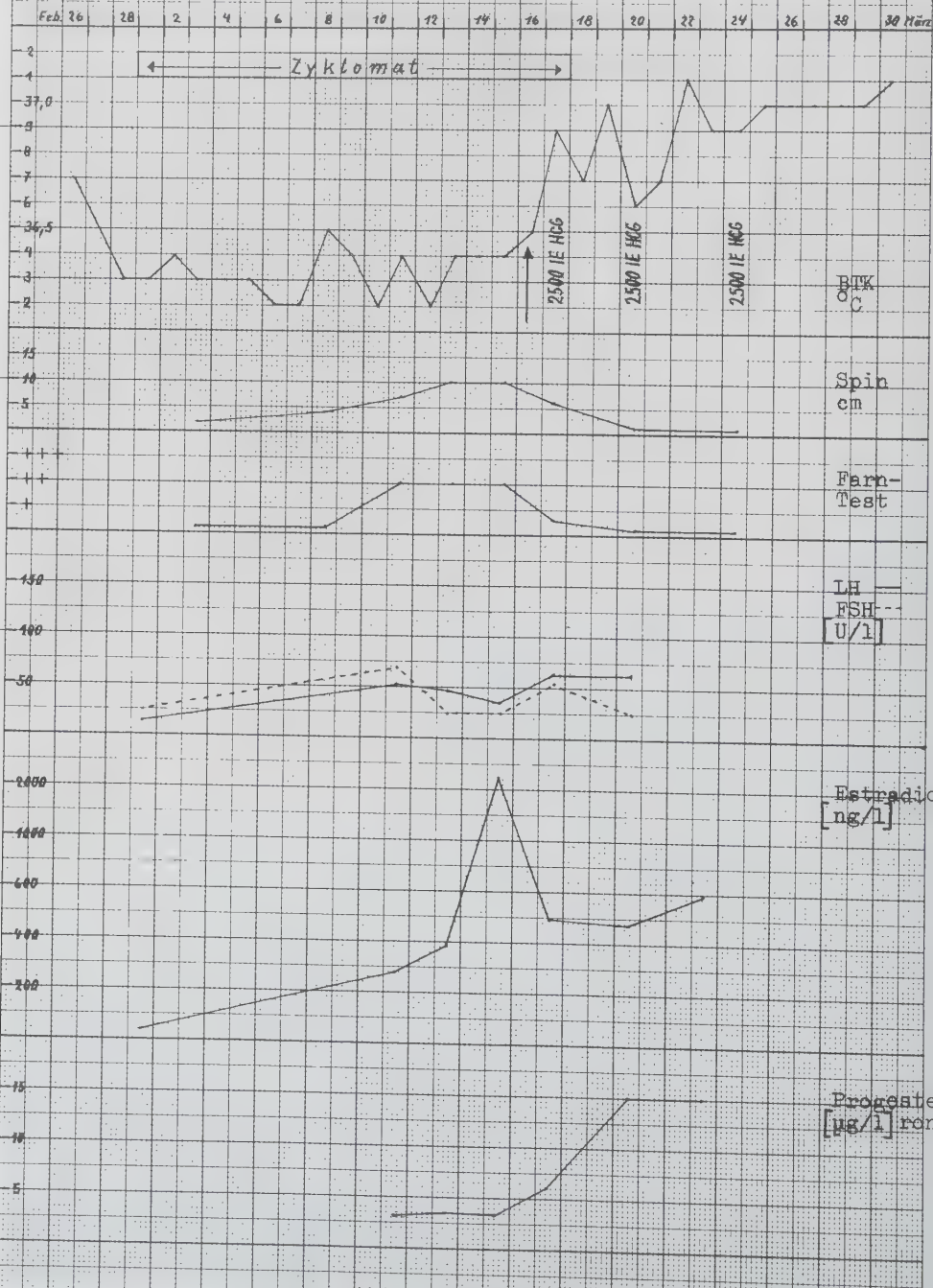


H., I.: 4. "Zyklomat" März/April 1981



Progesteron wurde hier nicht bestimmt.

H., L.: 5. "Zyklomat" Februar/März 1982



Patientin: J., M., 30 Jahre

Anamnese:

Erste Blutung im Alter von 18 Jahren nach Einnahme eines Östrogen-Gestagen-Präparates (Primosiston). Anschließend keine spontanen Zyklen mehr. Keine gynäkologischen Erkrankungen.  
Körpergröße 154 cm. Anosmie.  
Jetzt Kinderwunsch.

Vaginale Untersuchung: Uterus etwas hypoplastisch, anteflektiert, antevertiert. Adnexe und Parametrien bds. frei.

Röntgenologische Untersuchung (1973): kleine Sella, keine pathologischen Befunde.

Neurochirurgische Untersuchung (1974): neurologische Befunde, auch Augenhintergrund, sowie Hirnstromkurven und Sella-Aufnahme ohne pathologische Veränderungen.

Internistisch-Endokrinologische Untersuchung (1974): kein Hinweis auf eine allgemeine Störung der Hypophysenvorderlappen-Funktion, lediglich LH-Spiegel zu niedrig.

Chromosomenanalyse (1974): kein Anhalt für eine Chromosomenanomalie.

Laparoskopie (1975): normal großer Uterus, unauffällige Tuben, Ovarien o.B.

Gestagen-Test: negativ

Clomiphen-Test: negativ

LH-RH-Test: LH nicht meßbar

Diagnose: Kallmann-Syndrom  
(primäre Amenorrhoe)

Therapie:

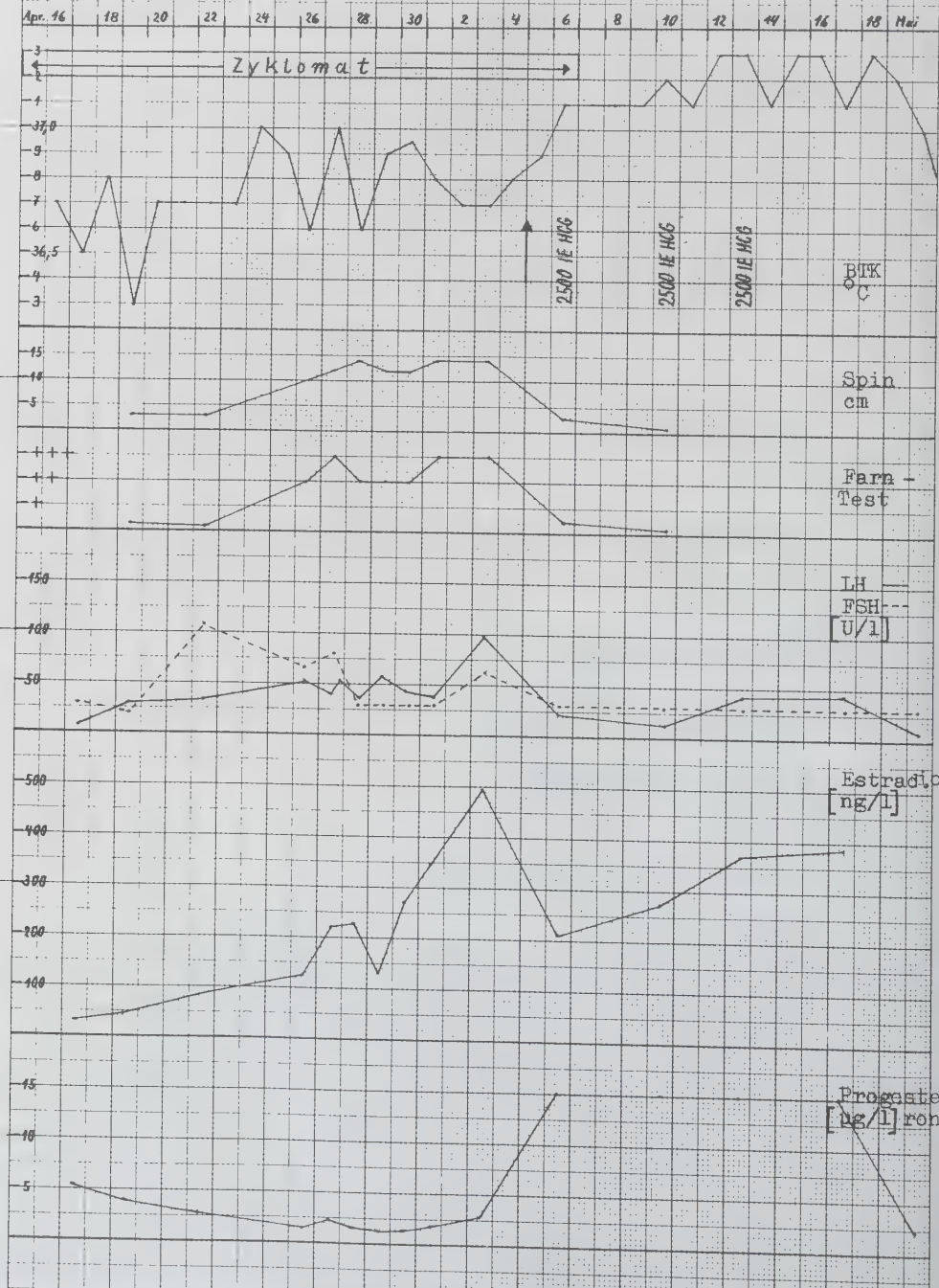
1973 mißlingen mehrere Versuche zur Ovulationsauslösung mit Clomiphen (Dyneric).

Im April/Mai 1982 erste Gn-RH Substitution mit dem "Zyklomat" (dabei Katheterwechsel vom linken auf den rechten Arm wegen Thrombophlebitis): biphasischer Zyklus, keine Gravidität.

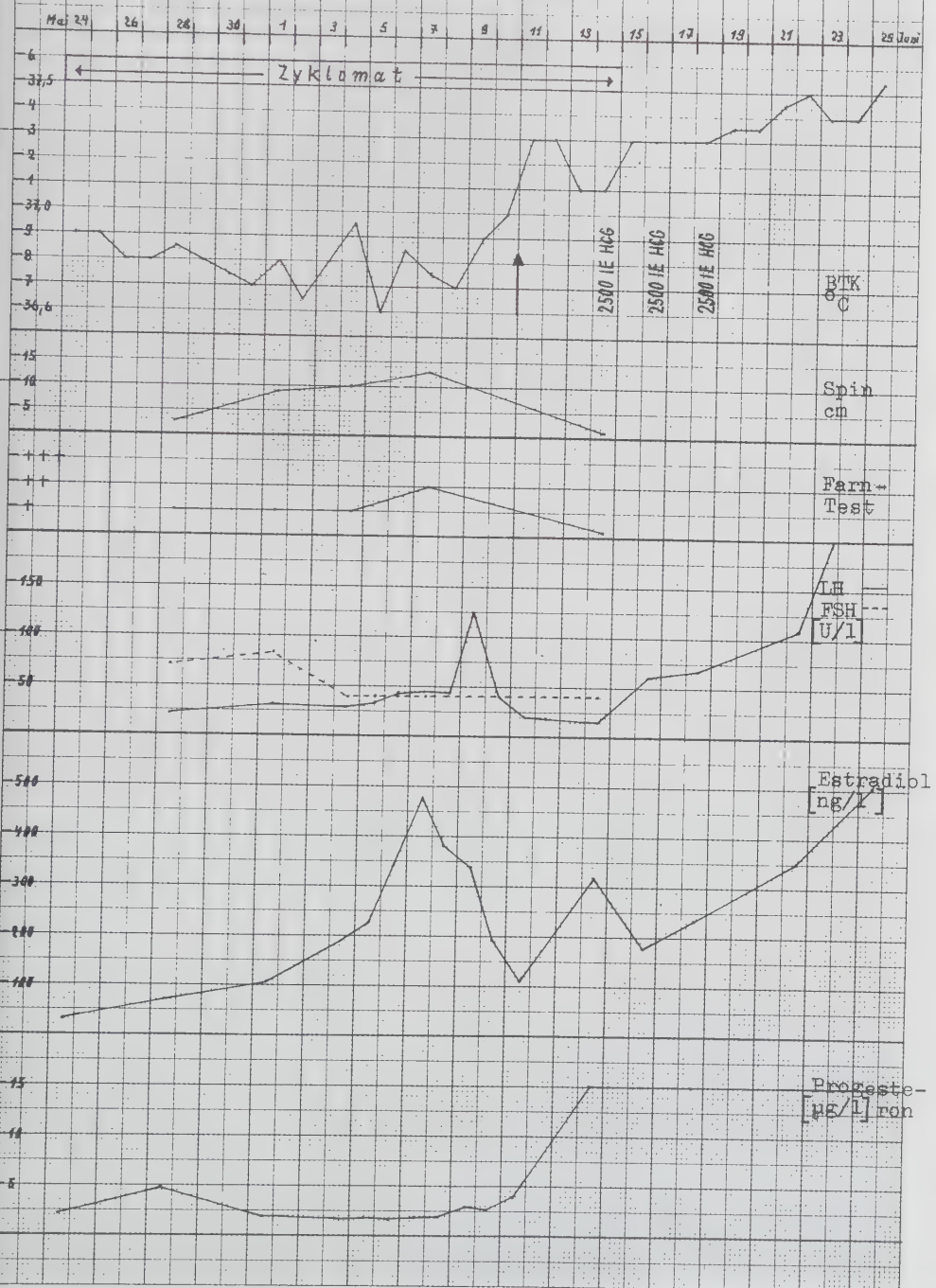
Mai/Juni 1982 zweiter "Zyklomat": Ovulation und Gravidität.

J., M.:

1. "Zyklomat" April/Mai 1982



J., M.: 2. "Zyklomat" Mai/Juni 1982



Patientin: K., M., 26 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 15 Jahren, zunächst drei Jahre lang regelmäßige Zyklen, dann Oligomenorrhoe, schließlich mehrjährige sekundäre Amenorrhoe. Basaltemperaturkurven (1976, 1978) monophasisch. Keine Geburten, Fehlgeburten oder gynäkologischen Erkrankungen.  
Kinderwunsch seit drei Jahren.

Vaginale Untersuchung: Uterus hypoplastisch, anteflektiert, antevertiert, mobil. Adnexe und Parametrien bds. frei.

Vaginale Zytologie: Proliferationsgrad 3

Neurochirurgische Untersuchung (1979): keine pathologischen Befunde.

Gestagen-Test: negativ

Clomiphen-Test: negativ

LH-RH-Test: LH von 28 auf 84 U/l

Diagnose: sekundäre Amenorrhoe  
primäre Sterilität

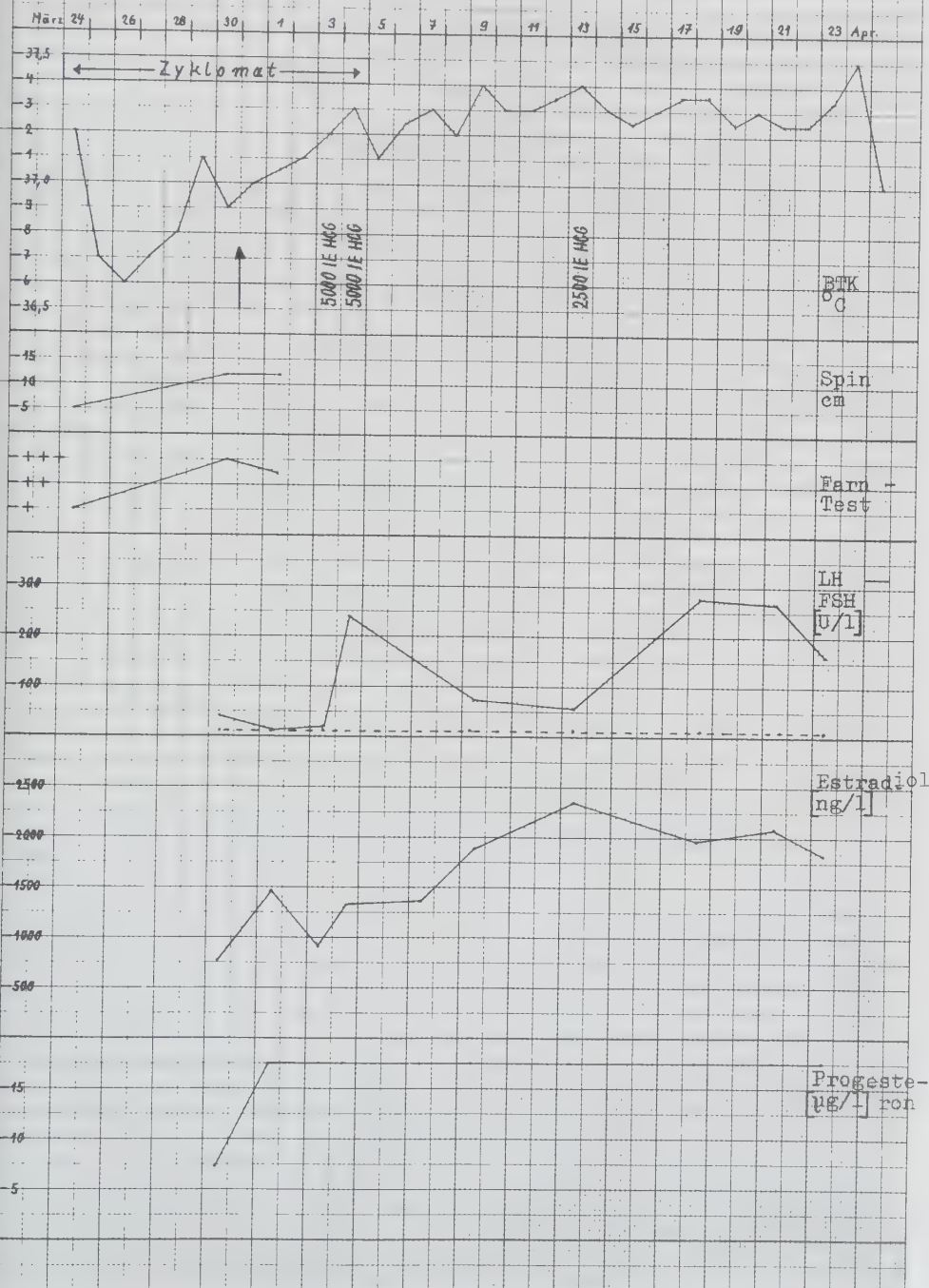
Therapie:

Behandlung mit einem Östrogen-Gestagen-Präparat (Cyclo-Progynova) 1980 über neun Monate, meistens Abbruchblutung, keine Ovulationen.

Im März/April 1981 Gn-RH Substitution mit dem "Zyklomat", dabei Überstimulierung des rechten Ovars, die auch dem HCG-Effekt zugeschrieben werden könnte: faustgroße Zyste, die sich im Verlauf einer stationären Behandlung wieder verkleinert, die erzielte Schwangerschaft endete 25 Tage nach der Ovulation mit einem Frühabort.

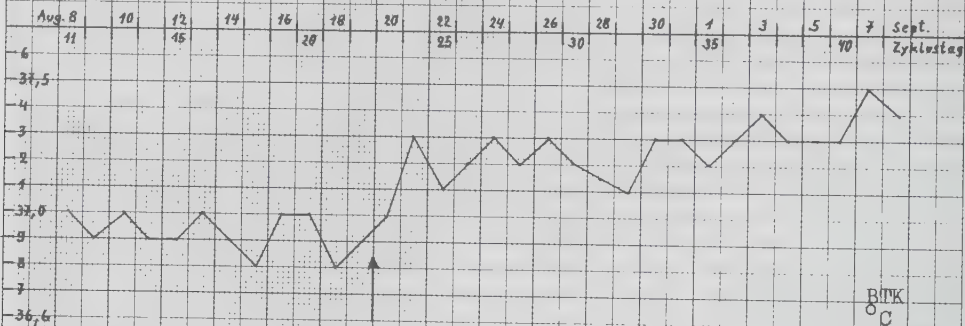
Vier Monate nach der "Zyklomat"-Behandlung hatte die Patientin im August 1981 spontan eine Ovulation und wurde schwanger.

K. y. M. : "Zyklomat" März/April 1981



K., M.:

spontane Ovulation und Schwangerschaft  
August/September 1981



Patientin: M., A., 29 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 18 Jahren, zwei Jahre lang regelmäßige Zyklen, dann dysfunktionelle Blutungen mit Dauer bis zu 70 Tagen, Therapieversuche mit Hormontabletten und Ovulationshemmern bleiben erfolglos, vier Curettagen; im Anschluß an die letzte Abrasio 1975 Oligomenorrhoe. Ab 1979 sekundäre Amenorrhoe. Die Patientin klagt über Depressionen. Kinderwunsch seit drei Jahren.

Vaginale Untersuchung: Uterus normal groß, ante-flektiert, antevertiert, mobil. Adnexe und Parametrien bds. frei.

Vaginale Zytologie: Proliferationsgrad 3 - 4

Gestagen-Test: negativ

Clomiphen-Test: negativ

LH-RH-Test (1980): LH von 172 auf 900 U/l

LH-RH-Test (1981): LH von 262 auf 245 U/l

Diagnose: sekundäre Amenorrhoe  
primäre Sterilität

Andrologie: Polyasthenozoospermie, Hypospermie.  
Fertilität des Ehemannes eingeschränkt.

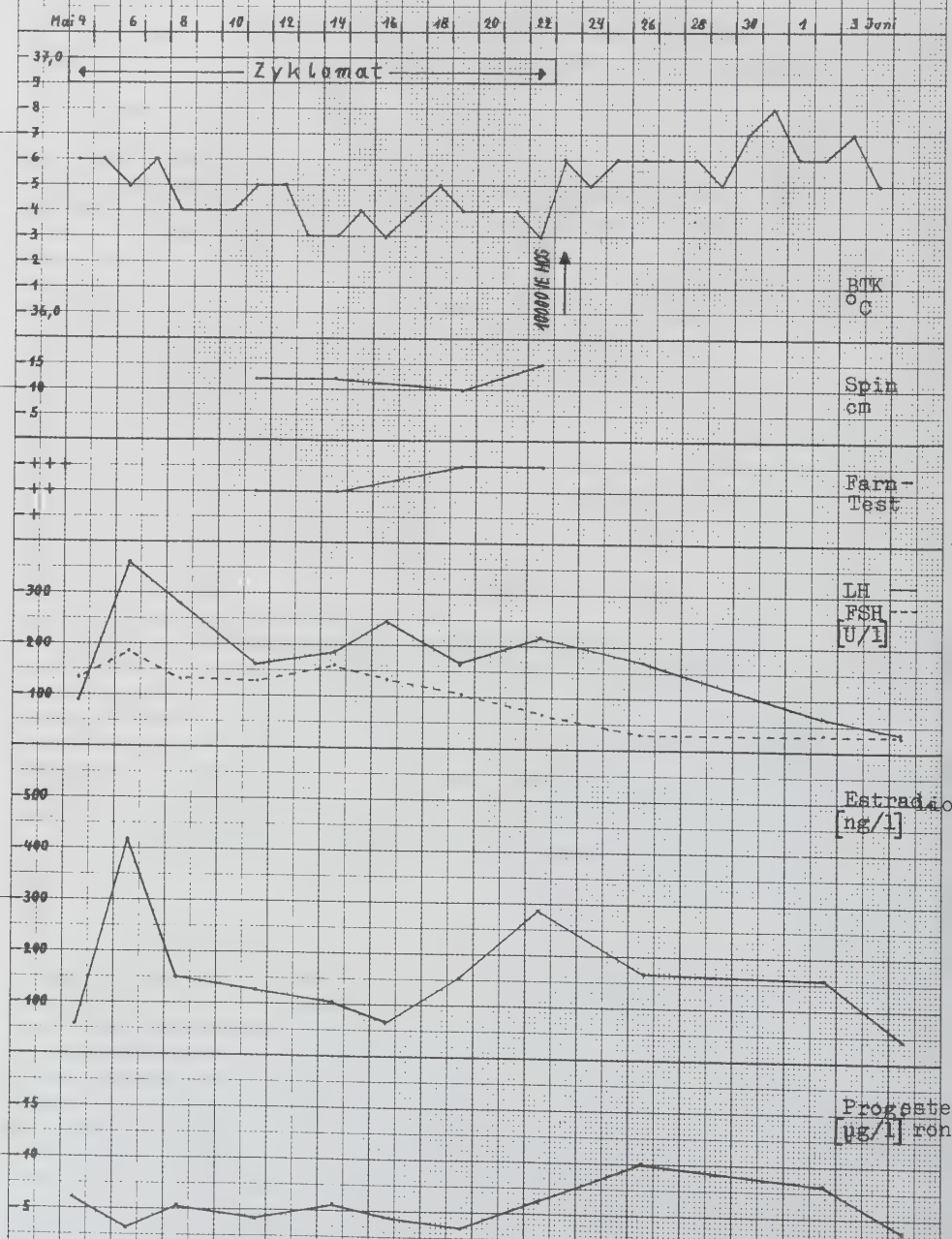
Therapie:

1979 vier Zyklen mit Clomiphen (Dyneric): keine Ovulationen.

Nach Auslösung einer Abbruchblutung mit einem Östrogen-Gestagen-Präparat (Cyclo-Progynova) im April/Mai 1981 Gn-RH Substitution mit dem "Zyklomat"; keine eindeutig biphasische Basaltemperaturkurve, keine Gravidität.

M., A.:

"Zyklomat" Mai/Juni 1981



Patientin: N., E., 29 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 14 Jahren, ziemlich regelmäßige Zyklen bis zum 18. Lebensjahr, dann Oligomenorrhoe. Keine Geburten oder Fehlgeburten. 1970/71 Ovulationshemmer. Nach zweimaliger Gabe von Clinovir Depot 1973 sekundäre Amenorrhoe. Adipositas.

Patientin klagt über häufige Kopfschmerzen, befindet sich seit 1973 in neurologischer und psychiatrischer Behandlung (Einnahme von Psychopharmaka). Kinderwunsch seit acht Jahren.

Vaginale Untersuchung: hypoplastisches äußeres und inneres Genitale, reduzierte Pubes, Uterus antevertiert, anteflektiert, mobil. Adnexe und Parametrien bds. frei.

Vaginale Zytologie: Östrogenmangelbild

Neurochirurgische Untersuchung (1976): kein sicherer Hinweis für einen Hypophysentumor, Sella nicht vergrößert, keine neurologischen Ausfälle.

Augenärztliche Untersuchung (1976): kein Chiasmasyndrom, Visus und Gesichtsfelder in Ordnung.

Hydropertubation (1978): Tuben bds. durchgängig.

Laparoskopie mit Hydropertubation (1981): Uterus und Ovarien unauffällig, Tuben bds. durchgängig.

Gestagen-Test: negativ

Clomiphen-Test: negativ

LH-RH-Test: LH von 24 auf 243 U/l

Diagnose: sekundäre Amenorrhoe  
primäre Sterilität  
hypogonadotroper Hypogonadismus

Therapie:

1976 Behandlung mit Clomiphen (Dyneric): keine Ovulation.

Nach Auslösung einer Abbruchblutung mit einem Östrogen-Gestagen-Präparat (Cyclo-Progynova) im Juni 1981 Gn-RH Substitution mit dem "Zyklomat": kein einwandfrei biphasischer Zyklus, keine Schwangerschaft. Ein zweiter Versuch mit dem "Zyklomat" im September 1981 mußte wegen Fieber der Patientin vorzeitig abgebrochen werden.

N., B.: : 1. "Zyklomat" Juni 1981

4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 Juni

← Zyklomat →

5  
4  
3  
2  
1  
0  
-1  
-2  
-3  
-4  
-5  
-6  
-7  
-8  
-9  
-10  
-11  
-12  
-13  
-14  
-15  
-16  
-17  
-18  
-19  
-20  
-21  
-22  
-23  
-24  
-25  
-26  
-27  
-28  
-29  
-30  
-31  
-32  
-33  
-34  
-35  
-36  
-37  
-38  
-39  
-40  
-41  
-42  
-43  
-44  
-45  
-46  
-47  
-48  
-49  
-50  
-51  
-52  
-53  
-54  
-55  
-56  
-57  
-58  
-59  
-60  
-61  
-62  
-63  
-64  
-65  
-66  
-67  
-68  
-69  
-70  
-71  
-72  
-73  
-74  
-75  
-76  
-77  
-78  
-79  
-80  
-81  
-82  
-83  
-84  
-85  
-86  
-87  
-88  
-89  
-90  
-91  
-92  
-93  
-94  
-95  
-96  
-97  
-98  
-99  
-100

BTk  
C

Spin  
cm

Fern -  
Test

LH —  
FSH ---  
[u/l]

Estradiol  
[ng/l]

Progesteron  
[ng/l]

Patientin: R., E., 35 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 13 Jahren, relativ regelmäßige Zyklen. Keine Geburten oder Fehlgeburten. 1974 Abrasio mit Konisation. 1974/75 eineinhalb Jahre lang Einnahme eines Ovulationshemmers (Sinovula). Nach Absetzen seit Herbst 1975 sekundäre Amenorrhoe. Kinderwunsch seit sieben Jahren.

Vaginale Untersuchung: Uterus klein, antevertiert, anteflektiert, derb. Adnexe und Parametrien bds. frei.

Vaginale Zytologie: Proliferationsgrad 3 - 4

Hysterosalpingographie (1978): kleiner Uterus, Cavum eng, Eileiter bds. durchgängig.

Gestagen-Test: negativ

Clomiphen-Test: negativ

LH-RH-Test: LH-Anstieg von 30 auf 93 U/l

Diagnose: sekundäre Amenorrhoe  
primäre Sterilität

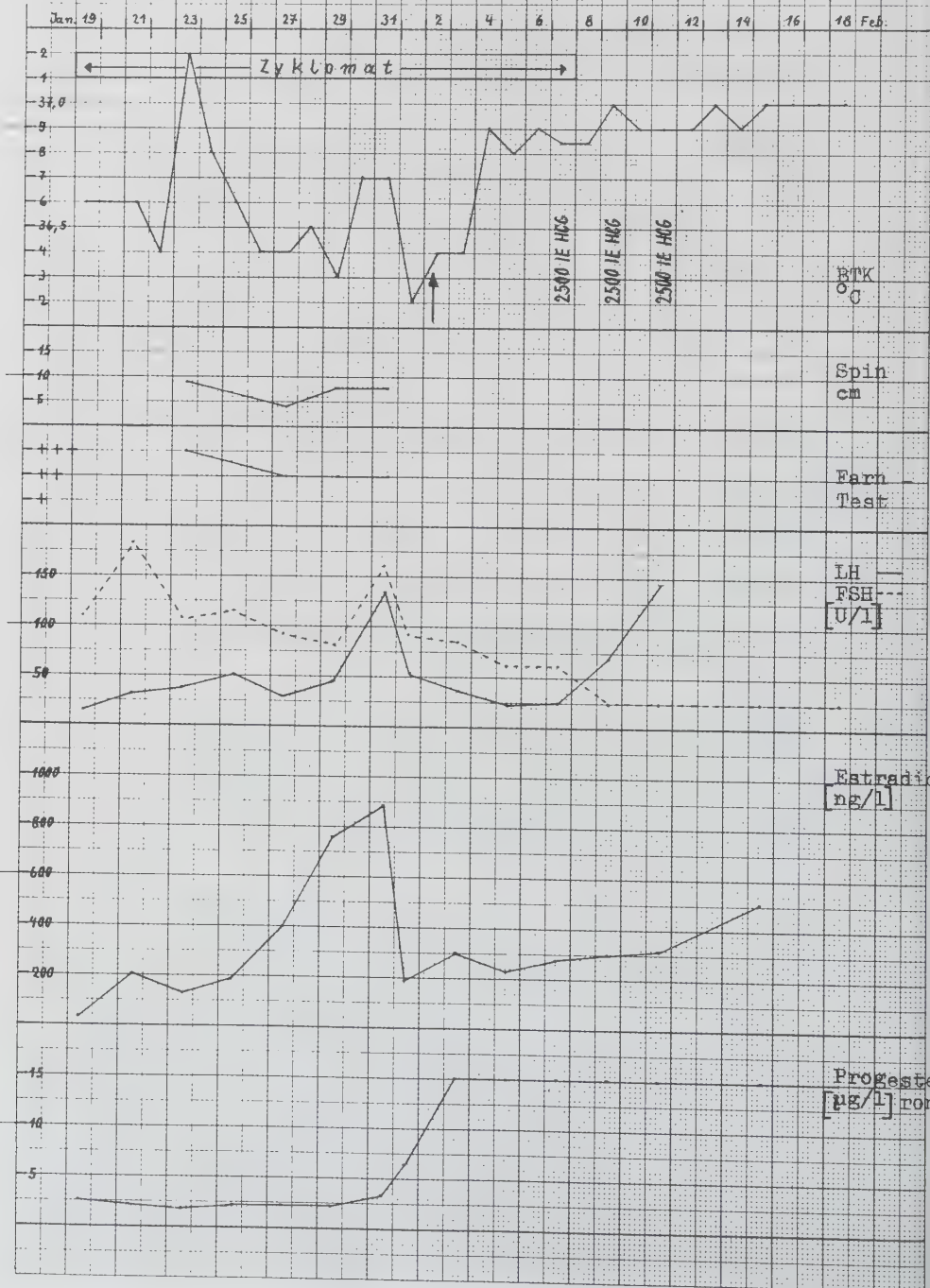
Andrologie: Asthenozoospermie, Fertilität des Ehemannes leicht beeinträchtigt.

Therapie:

1977 Versuch der Ovulationsauslösung mit Clomiphen (Dyneric): monophasische Zyklen, keine Blutungen.

1978/79 Behandlung mit Humangonadotropinen: biphasische Basaltemperaturkurve, keine Gravidität.

Januar 1982 Gn-RH Substitution mit dem "Zyklomat": Ovulation und Schwangerschaft.



Patientin: R., A., 30 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 14 Jahren, Oligomenorrhoe, seit vier Jahren sekundäre Amenorrhoe. Keine Geburten, Fehlgeburten oder gynäkologischen Erkrankungen. Kinderwunsch seit neun Jahren. Adipositas.

Vaginale Untersuchung: Uterus klein, derb, ante-flektiert, antevertiert, mobil. Adnexe und Parametrien bds. frei.

Vaginale Zytologie: Proliferationsgrad 1

Hysterosalpingographie (1980): normales Cavum uteri mit bds. durchgängigen Tuben.

Gestagen-Test: negativ

Clomiphen-Test: negativ

LH-RH-Test: LH von 20 auf 25 U/l, FSH von 176 auf 240 U/l

Diagnose: sekundäre Amenorrhoe  
primäre Sterilität

Andrologie: keine Fertilitätsstörung von seiten des Ehemannes. Sims-Huhner-Test positiv.

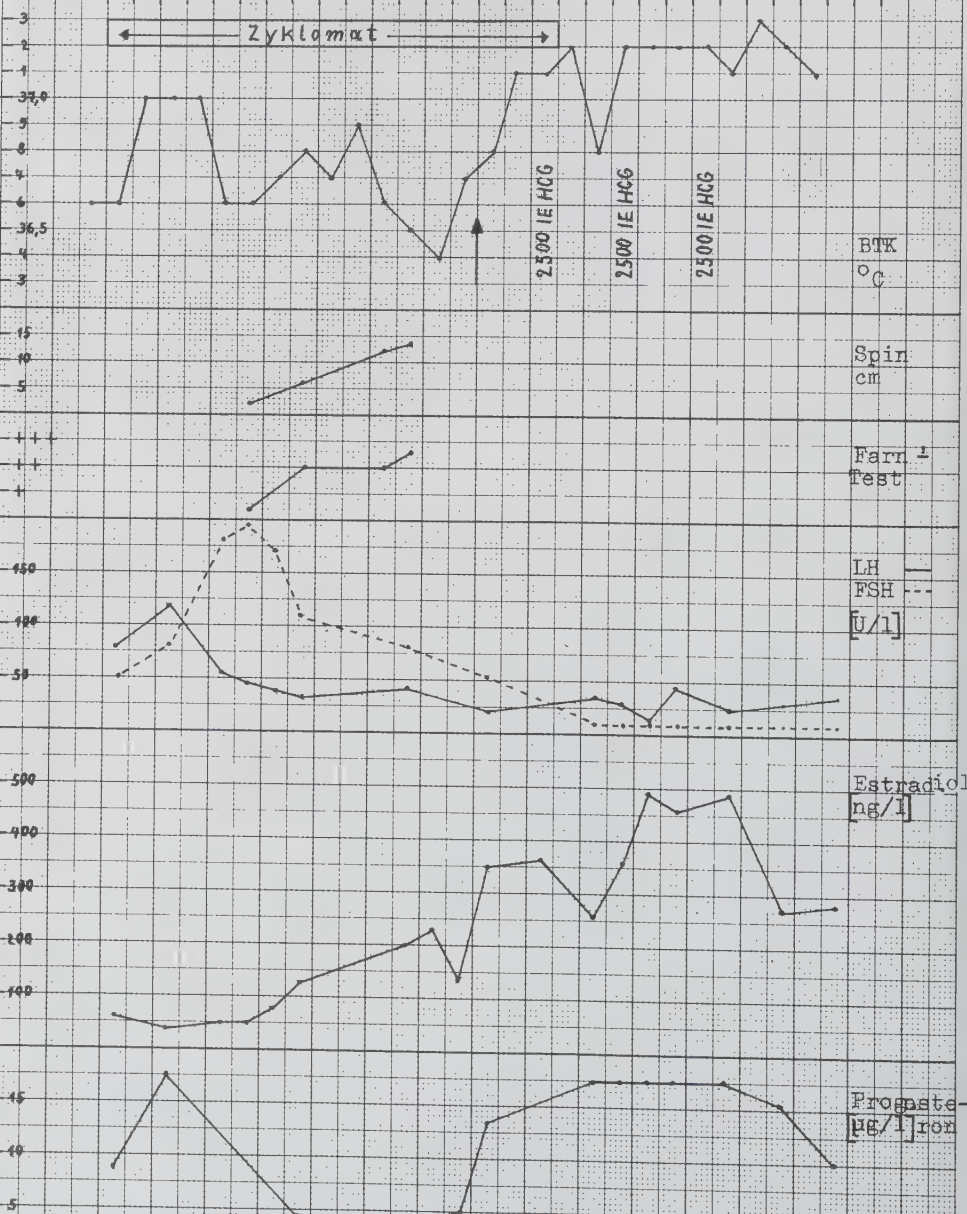
Therapie:

Mit Clomiphen (Dyneric) auch bei hoher Dosierung nur anovulatorische Zyklen (1974, 1980). 1980/81 drei Gonadotropin-Behandlungen (Pergonal/Pregnesin). Bei der ersten Sistieren der erhöhten Basaltemperatur über drei Wochen und positive immunologische Schwangerschaftsreaktion, dann Blutung und Abrasio, dabei kein Nachweis von Kinds- oder Plazentateilen. Bei den beiden anderen Gonadotropin-Behandlungen keine Gravidität. Februar/März 1981 Gn-RH Substitution mit dem "Zyklomat": fragliche Ovulation, keine Schwangerschaft.

P., A.: "Zyklomat" Februar/März 1981

Feb. 25 28 1 3 5 7 9 11 13 15 17 19 21 23 25 März

← Zyklomat →



Patientin: S., I., 28 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 12 Jahren, unregelmäßige Zyklen, Oligomenorrhoe, seit 1980 sekundäre Amenorrhoe. Keine Geburten, Fehlgeburten oder gynäkologischen Erkrankungen. Alle vorliegenden Basaltemperaturkurven sind monophasisch.

Kinderwunsch seit drei Jahren.

Vaginale Untersuchung: Uterus klein, anteflektiert, antevertiert, mobil. Adnexe und Parametrien bds. frei.

Vaginale Zytologie: Proliferationsgrad 2

Hysterosalpingographie (1979): kein pathologischer Befund, Tuben bds. durchgängig.

Schilddrüsenuntersuchung (1980): blande Struma nodosa ohne Beschwerden,  $T_3$  und  $T_4$  im Normbereich.

Gestagen-Test: negativ

Clomiphen-Test: negativ

LH-RH-Test: LH von 70 auf 350 U/l

Diagnose: sekundäre Amenorrhoe  
primäre Sterilität

Andrologie: kein Hinweis für eine Fertilitätsstörung des Ehemannes.

Therapie:

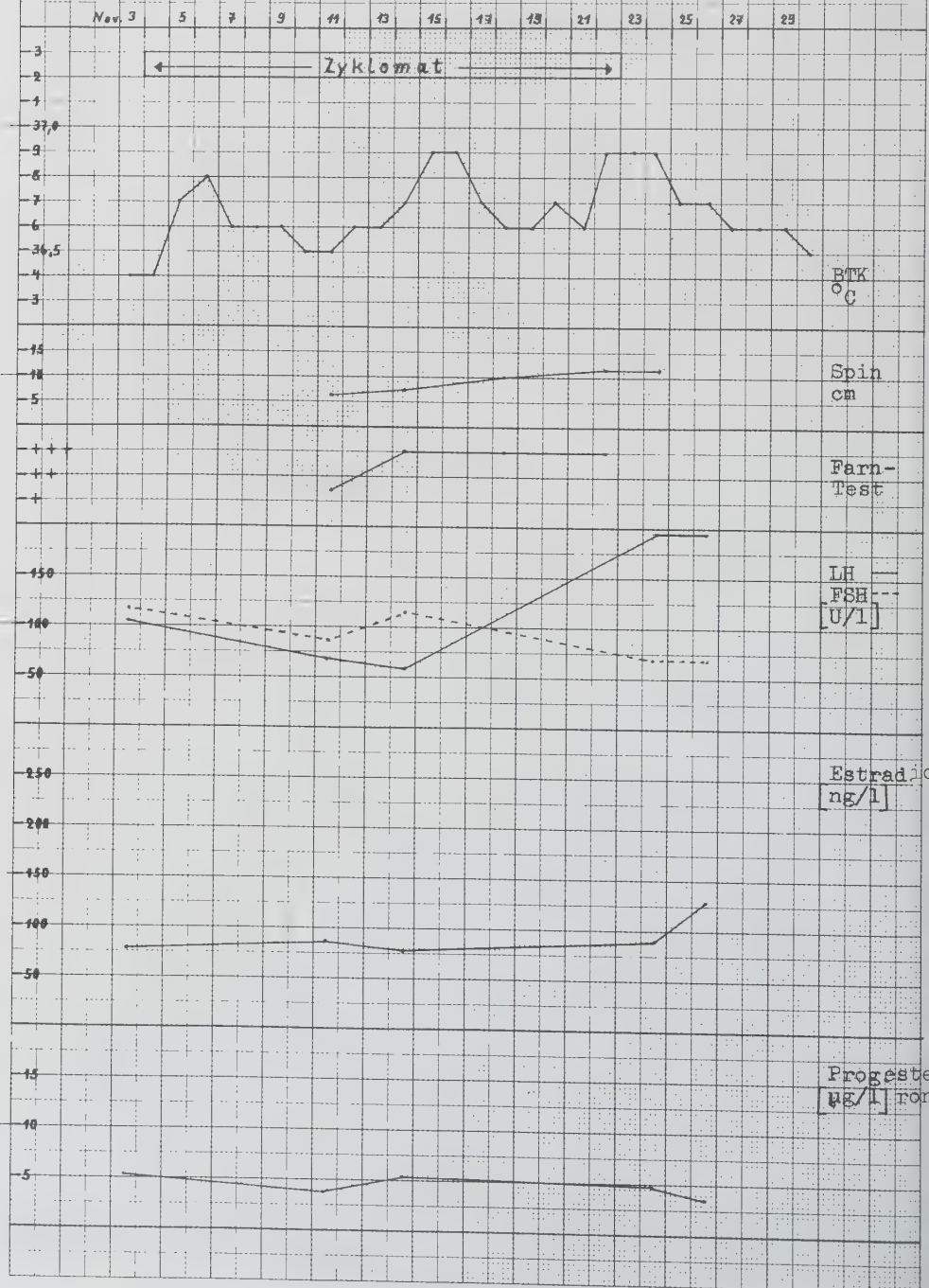
1980 Behandlung mit Clomiphen (Dyneric): monophasische Zyklen, extrem niedriger Verlauf der Basaltemperaturkurve.

Ebenfalls 1980 zwei Gonadotropin-Behandlungen (Pergonal/Pregnesin): jeweils monophasischer Zyklus, bei der zweiten Überstimulierungsreaktion mit multizystischem Ovarialtumor, nach stationärer Behandlung Rückbildung.

November 1980 und April/Mai 1981 Gn-RH Gabe mit dem "Zyklomat": keine biphasischen Basaltemperaturkurven, keine Gravidität.

Im April/Mai 1982 dritter Versuch mit dem "Zyklomat": keine Ovulation.

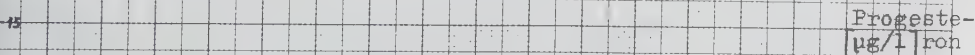
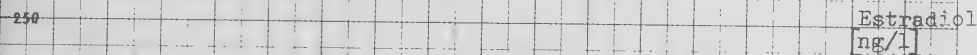
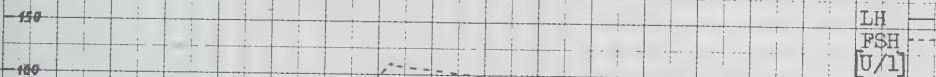
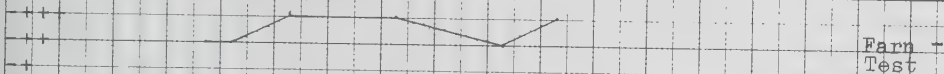
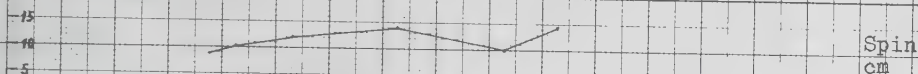
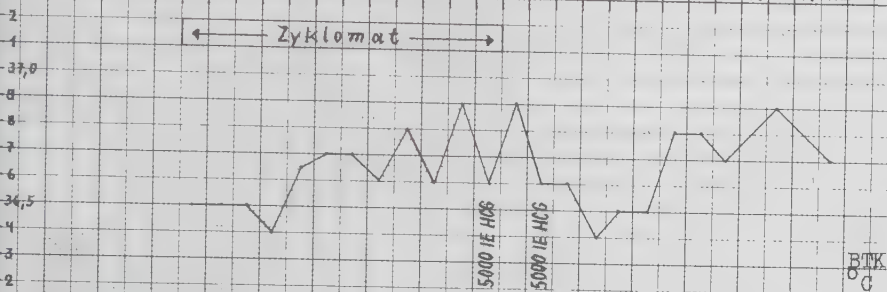
Sch., I.: 1. "Zyklomat" November 1980



Sch., I.: 2. "Zyklomat" April/Mai 1981

Apr. 20 22 24 26 28 30 2 4 6 8 10 12 14 Mai

← Zyklomat →



Sch., I.: 3. "Zyklomat" April/Mai 1982

Apr. 7 9 11 13 15 17 19 21 23 25 27 29 Mai

← Zyklomat 0,8 mg → \* ← Zyklomat 3,2 mg →

2  
1  
37,0  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100  
101  
102  
103  
104  
105  
106  
107  
108  
109  
110  
111  
112  
113  
114  
115  
116  
117  
118  
119  
120  
121  
122  
123  
124  
125  
126  
127  
128  
129  
130  
131  
132  
133  
134  
135  
136  
137  
138  
139  
140  
141  
142  
143  
144  
145  
146  
147  
148  
149  
150  
151  
152  
153  
154  
155  
156  
157  
158  
159  
160  
161  
162  
163  
164  
165  
166  
167  
168  
169  
170  
171  
172  
173  
174  
175  
176  
177  
178  
179  
180  
181  
182  
183  
184  
185  
186  
187  
188  
189  
190  
191  
192  
193  
194  
195  
196  
197  
198  
199  
200  
201  
202  
203  
204  
205  
206  
207  
208  
209  
210  
211  
212  
213  
214  
215  
216  
217  
218  
219  
220  
221  
222  
223  
224  
225  
226  
227  
228  
229  
230  
231  
232  
233  
234  
235  
236  
237  
238  
239  
240  
241  
242  
243  
244  
245  
246  
247  
248  
249  
250  
251  
252  
253  
254  
255  
256  
257  
258  
259  
260  
261  
262  
263  
264  
265  
266  
267  
268  
269  
270  
271  
272  
273  
274  
275  
276  
277  
278  
279  
280  
281  
282  
283  
284  
285  
286  
287  
288  
289  
290  
291  
292  
293  
294  
295  
296  
297  
298  
299  
300  
301  
302  
303  
304  
305  
306  
307  
308  
309  
310  
311  
312  
313  
314  
315  
316  
317  
318  
319  
320  
321  
322  
323  
324  
325  
326  
327  
328  
329  
330  
331  
332  
333  
334  
335  
336  
337  
338  
339  
340  
341  
342  
343  
344  
345  
346  
347  
348  
349  
350  
351  
352  
353  
354  
355  
356  
357  
358  
359  
360  
361  
362  
363  
364  
365  
366  
367  
368  
369  
370  
371  
372  
373  
374  
375  
376  
377  
378  
379  
380  
381  
382  
383  
384  
385  
386  
387  
388  
389  
390  
391  
392  
393  
394  
395  
396  
397  
398  
399  
400  
401  
402  
403  
404  
405  
406  
407  
408  
409  
410  
411  
412  
413  
414  
415  
416  
417  
418  
419  
420  
421  
422  
423  
424  
425  
426  
427  
428  
429  
430  
431  
432  
433  
434  
435  
436  
437  
438  
439  
440  
441  
442  
443  
444  
445  
446  
447  
448  
449  
450  
451  
452  
453  
454  
455  
456  
457  
458  
459  
460  
461  
462  
463  
464  
465  
466  
467  
468  
469  
470  
471  
472  
473  
474  
475  
476  
477  
478  
479  
480  
481  
482  
483  
484  
485  
486  
487  
488  
489  
490  
491  
492  
493  
494  
495  
496  
497  
498  
499  
500  
501  
502  
503  
504  
505  
506  
507  
508  
509  
510  
511  
512  
513  
514  
515  
516  
517  
518  
519  
520  
521  
522  
523  
524  
525  
526  
527  
528  
529  
530  
531  
532  
533  
534  
535  
536  
537  
538  
539  
540  
541  
542  
543  
544  
545  
546  
547  
548  
549  
550  
551  
552  
553  
554  
555  
556  
557  
558  
559  
560  
561  
562  
563  
564  
565  
566  
567  
568  
569  
570  
571  
572  
573  
574  
575  
576  
577  
578  
579  
580  
581  
582  
583  
584  
585  
586  
587  
588  
589  
590  
591  
592  
593  
594  
595  
596  
597  
598  
599  
600  
601  
602  
603  
604  
605  
606  
607  
608  
609  
610  
611  
612  
613  
614  
615  
616  
617  
618  
619  
620  
621  
622  
623  
624  
625  
626  
627  
628  
629  
630  
631  
632  
633  
634  
635  
636  
637  
638  
639  
640  
641  
642  
643  
644  
645  
646  
647  
648  
649  
650  
651  
652  
653  
654  
655  
656  
657  
658  
659  
660  
661  
662  
663  
664  
665  
666  
667  
668  
669  
670  
671  
672  
673  
674  
675  
676  
677  
678  
679  
680  
681  
682  
683  
684  
685  
686  
687  
688  
689  
690  
691  
692  
693  
694  
695  
696  
697  
698  
699  
700  
701  
702  
703  
704  
705  
706  
707  
708  
709  
710  
711  
712  
713  
714  
715  
716  
717  
718  
719  
720  
721  
722  
723  
724  
725  
726  
727  
728  
729  
730  
731  
732  
733  
734  
735  
736  
737  
738  
739  
740  
741  
742  
743  
744  
745  
746  
747  
748  
749  
750  
751  
752  
753  
754  
755  
756  
757  
758  
759  
760  
761  
762  
763  
764  
765  
766  
767  
768  
769  
770  
771  
772  
773  
774  
775  
776  
777  
778  
779  
780  
781  
782  
783  
784  
785  
786  
787  
788  
789  
790  
791  
792  
793  
794  
795  
796  
797  
798  
799  
800  
801  
802  
803  
804  
805  
806  
807  
808  
809  
810  
811  
812  
813  
814  
815  
816  
817  
818  
819  
820  
821  
822  
823  
824  
825  
826  
827  
828  
829  
830  
831  
832  
833  
834  
835  
836  
837  
838  
839  
840  
841  
842  
843  
844  
845  
846  
847  
848  
849  
850  
851  
852  
853  
854  
855  
856  
857  
858  
859  
860  
861  
862  
863  
864  
865  
866  
867  
868  
869  
870  
871  
872  
873  
874  
875  
876  
877  
878  
879  
880  
881  
882  
883  
884  
885  
886  
887  
888  
889  
890  
891  
892  
893  
894  
895  
896  
897  
898  
899  
900  
901  
902  
903  
904  
905  
906  
907  
908  
909  
910  
911  
912  
913  
914  
915  
916  
917  
918  
919  
920  
921  
922  
923  
924  
925  
926  
927  
928  
929  
930  
931  
932  
933  
934  
935  
936  
937  
938  
939  
940  
941  
942  
943  
944  
945  
946  
947  
948  
949  
950  
951  
952  
953  
954  
955  
956  
957  
958  
959  
960  
961  
962  
963  
964  
965  
966  
967  
968  
969  
970  
971  
972  
973  
974  
975  
976  
977  
978  
979  
980  
981  
982  
983  
984  
985  
986  
987  
988  
989  
990  
991  
992  
993  
994  
995  
996  
997  
998  
999  
1000

BTK  
C

Spin  
om

Farn-  
Test

LH —  
FSH ---  
[U/l]

Estradio  
[ng/l]

Progester  
[µg/l] rcm

Patientin: S., M., 31 Jahre

Anamnese:

Menarche mit 13 Jahren, unregelmäßige Zyklen, Oligomenorrhoe. Ab 1975 sekundäre Amenorrhoe. Keine Geburten oder Fehlgeburten.

Kinderwunsch seit sechs Jahren, inzwischen zwei Kinder adoptiert.

Vaginale Untersuchung: Uterus normal groß, antevertiert, anteflektiert. mobil. Ovarien zystisch vergrößert.

Laparoskopie (1975): polyzystische Ovarien

Gestagen-Test: negativ

Clomiphen-Test: negativ

Diagnose: sekundäre Amenorrhoe  
primäre Sterilität

Andrologie: Sims-Hühner-Test positiv

Therapie:

1976 Clomiphen (Dyneric) ohne Wirkung.

1977 drei Gonadotropin-Behandlungen (Humegon/Predalon) mit jeweiliger Überstimulierungsreaktion der Ovarien, bei der letzten im Sinne des Meigs-Syndroms, keine Schwangerschaft.

März/April 1981 Gn-RH Substitution mit dem "Zyklo-mat": Ovulation, keine Gravidität.

Sch., M.:

"Zyklomat" März/April 1981

März 26 28 30 1 3 5 7 9 11 13 15 17 19 21 Apr.

← Zyklomat →

5000 IE AGG

BTK  
C

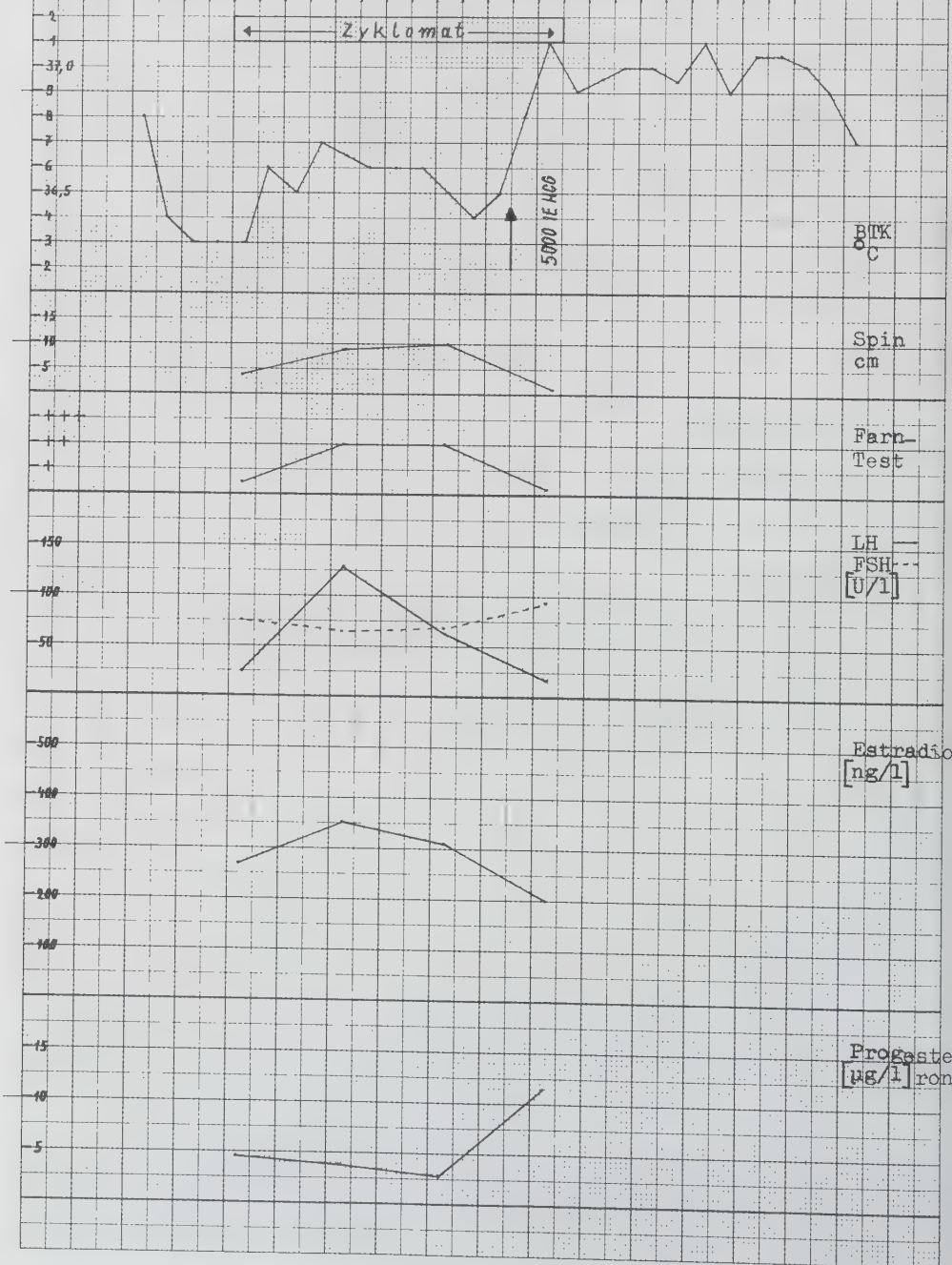
Spin  
cm

Farn-  
Test

LH —  
FSH ---  
[U/l]

Estradio  
[ng/l]

Progesteron  
[µg/l]



Patientin: T., R., 29 Jahre

Anamnese:

Primäre Amenorrhoe, monophasische Basaltemperaturkurven, keine gynäkologischen Erkrankungen.  
Kinderwunsch seit drei Jahren.

Vaginale Untersuchung: Uterus klein, antevertiert, anteflektiert, mobil. Adnexe und Parametrien bds. frei.

Vaginale Zytologie: Östrogenmangelbild

Laparoskopie (1972): hypoplastisches inneres Genitale mit kleinen, jedoch bds. einwandfrei angelegten Ovarien.

Neurochirurgische Untersuchung und Chromosomenanalyse (1974): unauffällig.

Gestagen-Test: negativ

Clomiphen-Test: negativ

LH-RH-Test: LH von 50 auf 47 U/l

Diagnose: primäre Amenorrhoe  
sekundäre Sterilität  
hypothalamisch-hypophysäre Ovarialinsuffizienz

Andrologie: Asthenozoospermie, Fertilität des Ehemannes herabgesetzt. Sims-Huhner-Test positiv.

Therapie:

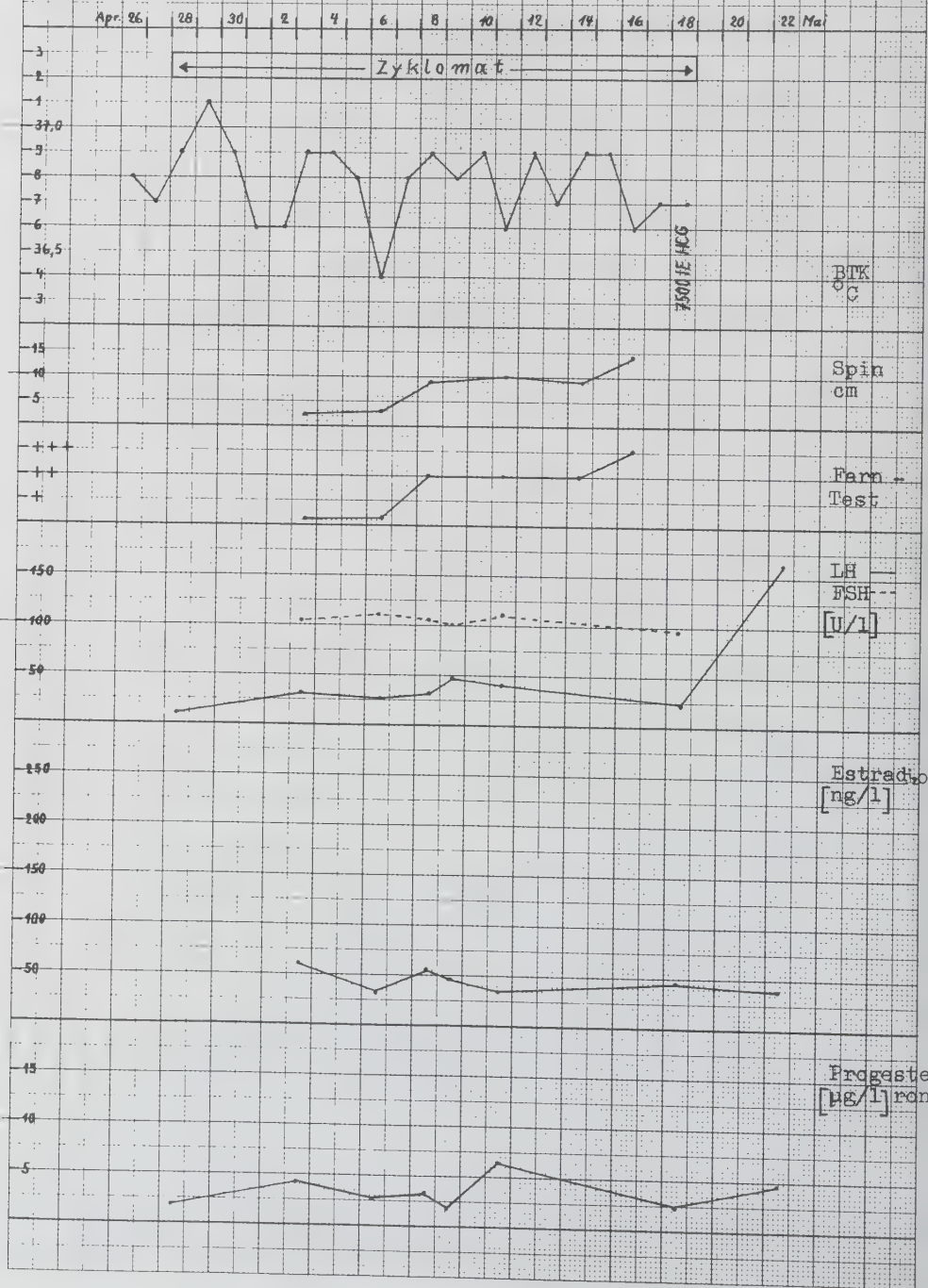
Durch Östrogen-Gestagen-Präparate (Prosiston) Abbruchblutungen auslösbar.

1979 Versuch der Ovulationsauslösung mit Clomiphen (Dyneric) in steigender Dosierung: nur monophasische Zyklen.

1980 Behandlung mit Humangonadotropinen (Pergonal/Pregnesin): bei der dritten Behandlung Mehrlingsschwangerschaft und Überstimulierung beider Ovarien mit großen Zysten, die bis in das Nierenbecken reichen. Konservative stationäre Behandlung. In der elften Schwangerschaftswoche starke Blutung und Abort.

Im April/Mai 1981 Gn-RH Substitution mit dem "Zyklomat": monophasische Basaltemperaturkurve.  
Der zweite Versuch mit dem "Zyklomat" im September 1981 wird wegen fehlender Reaktion abgebrochen.

T., R.: "Zyklomat" April/Mai 1981



Patientin: U., L., 32 Jahre

Anamnese:

Keine Spontanperiode, mit 18 Jahren erste Blutung nach Einnahme eines Östrogen-Gestagen-Präparates (Progylut). Vom 18. bis 20. Lebensjahr Medikation mit Progylut: Abbruchblutungen, monophasische Zyklen.

Nach Humangonadotropin-Behandlung 1978 Gravidität, im Januar 1979 Schnittentbindung. Seitdem Amenorrhoe.

Jetzt erneuter Kinderwunsch.

Vaginale Untersuchung: Uterus klein, antevertiert, anteflektiert, mobil. Adnexe und Parametrien bds. frei.

Vaginale Zytologie: Proliferationsgrad 3 - 4

Gestagen-Test: negativ

Clomiphen-Test: negativ

LH-RH-Test: LH von 36 auf 86 U/l

Diagnose: primäre Amenorrhoe  
sekundäre Sterilität

Therapie:

1981 Auslösung einer Abbruchblutung mit Cyclo-Progynova, anschließend Behandlung mit Humangonadotropinen (Pergonal/Pregnesin): keine Ovulation.

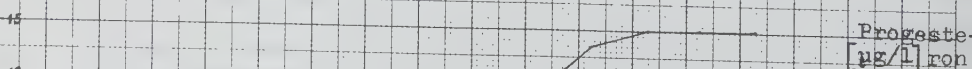
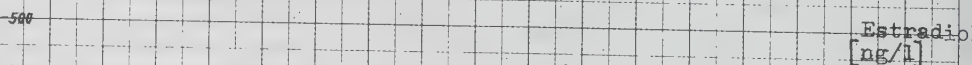
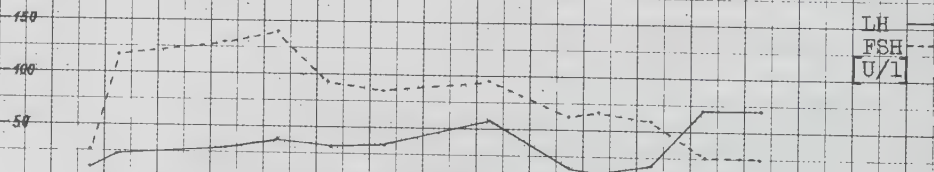
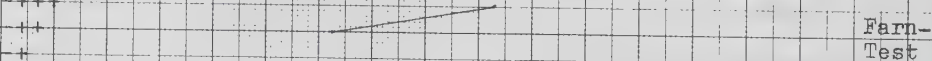
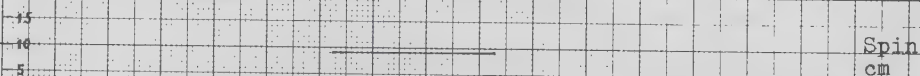
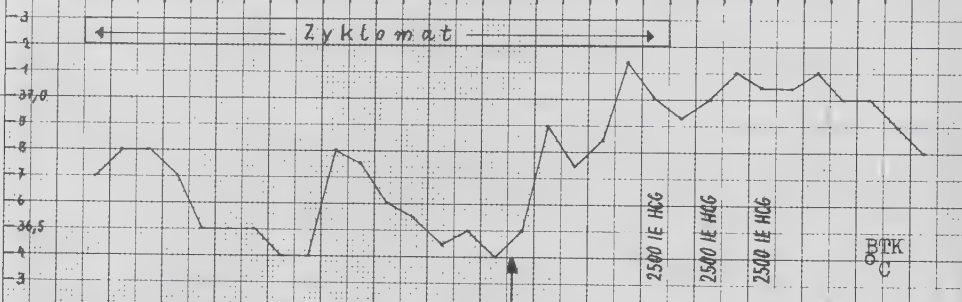
März 1982 Gn-RH Substitution mit dem "Zyklomat": Ovulation, keine Schwangerschaft.

U., L.:

1. "Zyklomat" März 1982

März 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 1 3 Apr.

← Zyklomat →



## Ergebnisse

Bei den drei Gruppen ergaben sich folgende Resultate:

Gruppe I : positiver Gestagen-Test und positiver Clomiphen-Test (n = 11, Gn-RH-Zyklen n = 17)

Hier dauerte die Gn-RH Infusion zwischen 7 und 23 Tage. Es errechnete sich eine durchschnittliche Therapiedauer von 12,05 Tagen. Bei allen elf Patientinnen ließ sich während 17 Behandlungszyklen eine Ovulation auslösen. Fünf Patientinnen (45,4%) wurden unter Gn-RH schwanger, bezogen auf die durchgeführten Zyklen ergab sich eine Schwangerschaftsrate von 29,4%. Eine Patientin (K.B.) erlitt einen Abort in der neunten Schwangerschaftswoche. Eine andere Patientin (S.A.) wurde inzwischen von Zwillingen entbunden, eine dritte (M.A.) hatte eine Normalgeburt.

(siehe Tabelle 3 und 6)

Gruppe II : positiver Gestagen-Test und negativer Clomiphen-Test (n = 7, Gn-RH-Zyklen n = 11)

Die Behandlung dauerte 7 bis 26 Tage. Die mittlere Therapiezeit betrug 16,36 Tage. Bei sechs Patientinnen (85%) konnte mit Gn-RH eine Ovulation erzielt werden. Eine Patientin (A.I.) ovulierte während des ersten Zyklus unter Gn-RH, beim zweiten Versuch dagegen ließ sich kein Eisprung induzieren. Eine andere Patientin (M.H.) reagierte trotz langer Behandlungsdauer (23 Tage) nicht mit einer Ovulation. 81% der Behandlungszyklen waren ovulatorisch. Schwanger wurde keine der Patientinnen dieser Gruppe.

(siehe Tabelle 4 und 6)

Gruppe III : negativer Gestagen-Test und negativer  
Clomiphen-Test (n = 15, Gn-RH-Zyklen  
n = 25)

Die Behandlungsdauer variierte zwischen 9 und 22 Tagen, im Durchschnitt ergaben sich 16 Tage. Zehn Patientinnen (66,6%) reagierten während 16 Zyklen (64%) mit einer Ovulation auf die pulsatile Gn-RH-Substitution. Bei einer Patientin (A.M.) ließ sich nach einem erfolglosen Behandlungszyklus beim zweiten Versuch mit einer längeren Therapiedauer eine Ovulation auslösen. Andere Patientinnen (G.H., S.I.) ovulierten auch nach mehreren unterschiedlich langen Versuchen nicht. Eine Patientin mit primärer Amenorrhoe (T.R.) zeigte keinerlei Reaktion nach 21-tägiger Gn-RH Infusion. Zwei weitere Patientinnen mit primärer Amenorrhoe (J.M., U.L.) hatten schon im ersten Behandlungszyklus eine Ovulation, die eine (J.M., Kallmann-Syndrom) wurde während der nächsten Gn-RH Substitution schwanger. In dieser Gruppe wurden sechs Schwangerschaften induziert (40%). Zwei Patientinnen hatten einen Abort, die eine (D.J.) in der 15. Schwangerschaftswoche, die andere (K.M.) bereits 25 Tage nach der Ovulation. Diese Patientin mit sekundärer Amenorrhoe hatte nach der Gn-RH Infusion eine Oligomenorrhoe bekommen und wurde drei Monate nach der Behandlung spontan schwanger.

(siehe Tabelle 5 und 6)

Zusammengefaßt ließen sich diese Ergebnisse ermitteln (siehe Tabelle 6):

Mit der pulsatilen Gn-RH Infusion wurden 33 Patientinnen während 54 Zyklen behandelt. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 14,8 Tage. Bei 27 Patientinnen (81,8%) konnte eine Ovulation ausgelöst werden, insgesamt ergaben sich 42 (77,7%) ovulatorische Zyklen. Schwangerschaften wurden bei 11 Patientinnen (33,3%) erzielt, in 20,4% der Zyklen resultierte mit dem "Zyklomat" eine Gravidität.

Mit Ultraschall wurden neun Einzel- und zwei Zwillingschwangerschaften diagnostiziert. Drei Patientinnen erlitten einen Abort in der sechsten, achten bzw. fünfzehnten Schwangerschaftswoche. Zwei Patientinnen sind bereits entbunden worden. Sechs Frauen sind noch (September 1982) schwanger.

Nebenwirkungen waren bei der Therapie mit Gn-RH nur in sehr geringem Ausmaß zu beobachten. In fünfzehn Behandlungszyklen wurden leichte Entzündungszeichen oder anfängliche Blutungen an der Kathetereinstichstelle festgestellt. In sieben Fällen mußte der Katheter deshalb neu gelegt werden.

Einmal mußte die Therapie wegen schwerer Thrombophlebitis (mit Fieber bis 38,5 °C) vorzeitig abgebrochen werden.

Bei drei Patientinnen entwickelten sich während der Gn-RH Substitution kleine Ovarialzysten. Eine Patientin wurde wegen einer größeren Ovarialzyste stationär behandelt.

In zwei Fällen konnte die Behandlung mit der Infusionspumpe auf Grund methodischer Probleme nicht

durchgeführt bzw. nicht fortgesetzt werden: einmal fand sich keine geeignete Vene zum Anlegen des Katheters, im anderen Fall versagte die Pumpe.

Das psychische und physische Wohlbefinden wurde durch den "Zyklomat" kaum beeinträchtigt. Auf Körperpflege mußte während der Therapie nicht verzichtet werden, vorsichtige Bäder mit außerhalb der Wanne abgelegter Pumpe waren ohne weiteres möglich. Der Summton, der den Pumpvorgang anzeigt, verursachte keine Schlafstörungen. Eine Patientin fühlte sich durch das Summen bei der Arbeit verunsichert, da sie eine neugierige Reaktion ihrer Umgebung befürchtete.

| Patientin/<br>Zyklen |   | Alter | Diagnose          | LH-RH-<br>Test | Dauer<br>der Be-<br>handlung | Ovula-<br>tion | Gravi-<br>dität |
|----------------------|---|-------|-------------------|----------------|------------------------------|----------------|-----------------|
|                      |   | Jahre |                   | U/l            | Tage                         |                |                 |
| B.G.                 | 1 | 32    | Oligo.            | 40-135         | 14                           | +              | -               |
| C.J.                 | 1 | 37    | Oligo.            | ∅              | 11                           | +              | -               |
| D.A.                 | 1 | 41    | Oligo.            | ∅              | 11                           | +              | -               |
| H.A.                 | 1 | 33    | sek.A.            | 62-324         | 23                           | +              | +               |
| K.B.                 | 1 | 25    | Oligo.            | 30-91          | 11                           | +              | -               |
|                      | 2 |       |                   |                | 8                            | +              | +               |
| L.M.                 | 1 | 36    | Ov.In-<br>suffiz. | ∅              | 11                           | +              | -               |
|                      | 2 |       |                   |                | 12                           | +              | -               |
|                      | 3 |       |                   |                | 11                           | +              | -               |
|                      | 4 |       |                   |                | 10                           | +              | -               |
| M.A.                 | 1 | 33    | sek.A.            | 42-90          | 10                           | +              | -               |
|                      | 2 |       | Prolak.           |                | 7                            | +              | +               |
| M.M.                 | 1 | 27    | Oligo.            | 32-104         | 14                           | +              | -               |
| N.M.                 | 1 | 26    | sek.A.            | ∅              | 14                           | +              | +               |
| S.A.                 | 1 | 30    | sek.A.            | ∅              | 12                           | +              | -               |
|                      | 2 |       | Prolak.           |                | 13                           | +              | +               |
| W.V.                 | 1 | 29    | Ov.In-<br>suffiz. | ∅              | 13                           | +              | -               |

Tab. 3 : Gruppe I (Gestagen-pos. und Clomiphen-pos. Patientinnen)

|      |   |    |        |         |    |   |   |
|------|---|----|--------|---------|----|---|---|
| A.I. | 1 | 29 | Oligo. | 104-260 | 13 | + | - |
|      | 2 |    |        |         | 26 | - | - |
| B.G. | 1 | 27 | sek.A. | 25-55   | 18 | + | - |
| C.S. | 1 | 31 | sek.A. | 57-75   | 17 | + | - |
| E.R. | 1 | 22 | sek.A. | ∅       | 11 | + | - |
|      | 2 |    |        |         | 14 | + | - |
|      | 3 |    |        |         | 13 | + | - |
|      | 4 |    |        |         | 12 | + | - |
| E.A. | 1 | 30 | Oligo. | ∅       | 12 | + | - |
| M.H. | 1 | 27 | Oligo. | 117-388 | 23 | - | - |
| P.A. | 1 | 27 | Oligo. | 167-750 | 19 | + | - |

Tab. 4 : Gruppe II (Gestagen-pos. und Clomiphen-neg. Patientinnen)

| Patientin/<br>Zyklen | Alter | Diagnose | LH-RH-<br>Test | Dauer<br>der Be-<br>handlung | Ovula-<br>tion | Gravi-<br>dität |
|----------------------|-------|----------|----------------|------------------------------|----------------|-----------------|
|                      | Jahre |          | U/l            | Tage                         |                |                 |
| A.M. 1               | 27    | sek.A.   | 20-84          | 12                           | -              | -               |
| 2                    |       |          |                | 22                           | +              | -               |
| D.J. 1               | 24    | sek.A.   | 20-67          | 14                           | +              | +               |
| G.H. 1               | 31    | sek.A.   | 7-40           | 11                           | -              | -               |
| 2                    |       |          |                | 12                           | -              | -               |
| H.E. 1               | 29    | sek.A.   | 14-93          | 9                            | +              | -               |
| 2                    |       |          |                | 11                           | +              | +               |
| H.I. 1               | 27    | sek.A.   | ∅              | 19                           | +              | -               |
| 2                    |       |          |                | 10                           | +              | -               |
| 3                    |       |          |                | 19                           | +              | -               |
| 4                    |       |          |                | 14                           | +              | -               |
| 5                    |       |          |                | 17                           | +              | +               |
| J.M. 1               | 30    | prim.A.  | 10-10          | 22                           | +              | -               |
| 2                    |       |          |                | 22                           | +              | +               |
| K.M. 1               | 26    | sek.A.   | 28-84          | 12                           | +              | +               |
| M.A. 1               | 29    | sek.A.   | 172-900        | 19                           | -              | -               |
| N.E. 1               | 29    | sek.A.   | 24-243         | 9                            | -              | -               |
| R.E. 1               | 35    | sek.A.   | 30-93          | 20                           | +              | +               |
| R.A. 1               | 30    | sek.A.   | 20-25          | 17                           | +              | -               |
| S.I. 1               | 28    | sek.A.   | 70-350         | 19                           | -              | -               |
| 2                    |       |          |                | 12                           | -              | -               |
| 3                    |       |          |                | 22                           | -              | -               |
| S.M. 1               | 31    | sek.A.   | 25-110         | 13                           | +              | -               |
| T.R. 1               | 29    | prim.A.  | 50-47          | 21                           | -              | -               |
| U.L. 1               | 32    | prim.A.  | 36-86          | 22                           | +              | -               |

Tab. 5 : Gruppe III (Gestagen-neg. und Clomiphen-neg. Patientinnen)

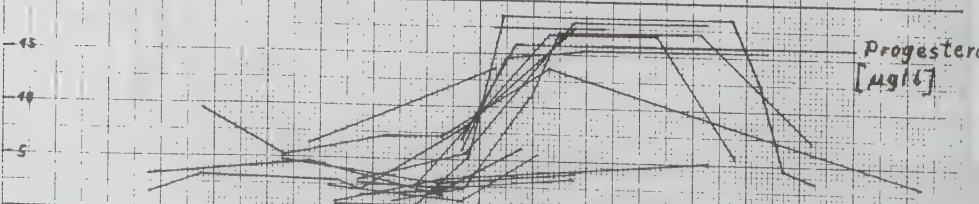
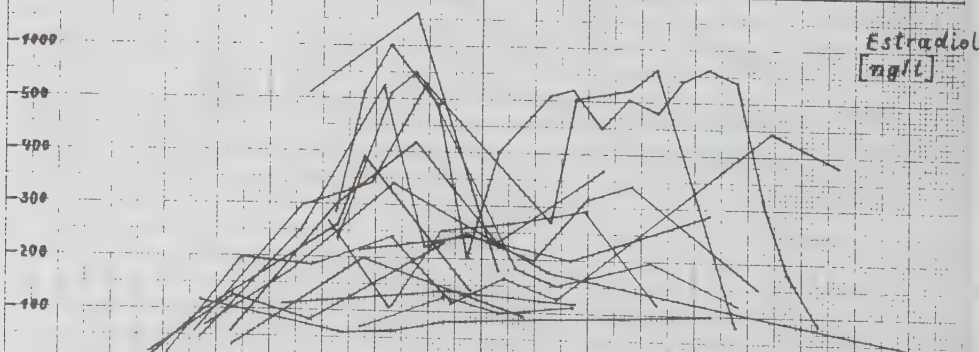
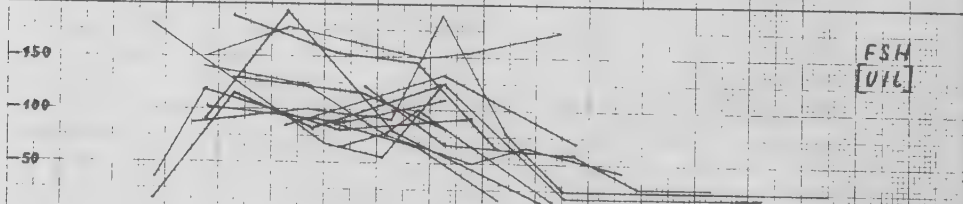
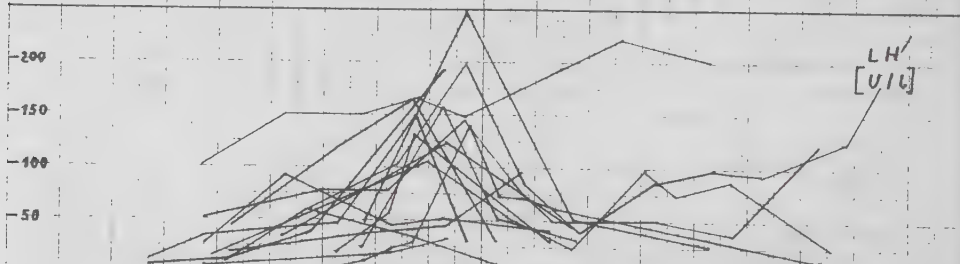
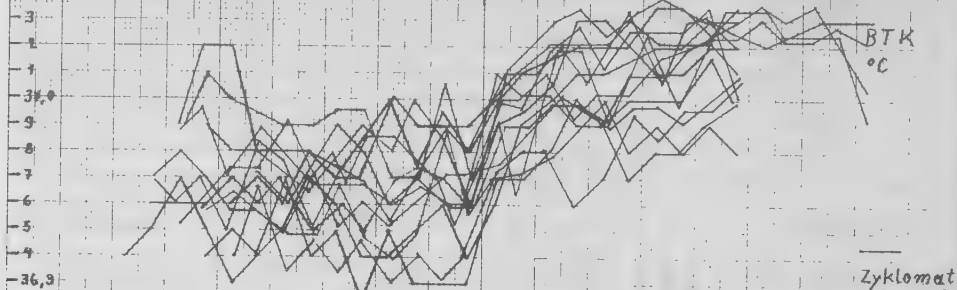
| Gruppe                                | I         | II      | III        | I+II+III   |
|---------------------------------------|-----------|---------|------------|------------|
| Patienten                             | 11        | 7       | 15         | 33         |
| Behandlungs-<br>Zyklen                | 17        | 11      | 25         | 54         |
| mittlere<br>Therapiedauer<br>in Tagen | 12,05     | 16,36   | 16         | 14,8       |
| Ovulation                             |           |         |            |            |
| Patienten                             | 11 (100%) | 6 (85%) | 10 (66,6%) | 27 (81,8%) |
| Zyklen                                | 17 (100%) | 9 (81%) | 16 (64%)   | 42 (77,7%) |
| Gravidität                            |           |         |            |            |
| Patienten                             | 5 (45,4%) | 0       | 6 (40%)    | 11 (33,3%) |
| Zyklen                                | 5 (29,4%) | 0       | 6 (24%)    | 11 (20,4%) |
| Geburten                              | 2         | 0       | 0          | 2          |
| Aborte                                | 1         | 0       | 2          | 3          |
| noch schwanger                        | 2         | 0       | 4          | 6          |

Tab. 6 : Zusammenstellung der klinischen Ergebnisse mit Gn-RH

Gruppe I, n = 17

- 114 -

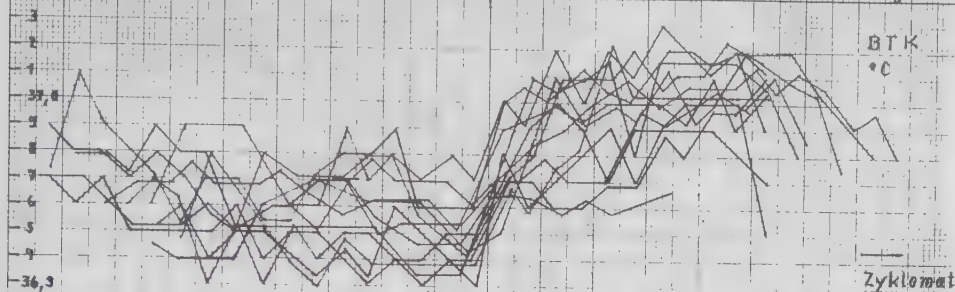
-12 -10 -8 -6 -4 -2 0v 2 4 6 8 10 12 Tage



Gruppe II, n = 11

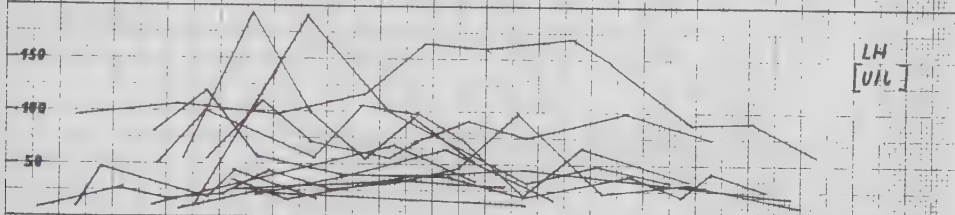
-12 -10 -8 -6 -4 -2 0 v 2 4 6 8 10 12 Tage

BTK  
°C

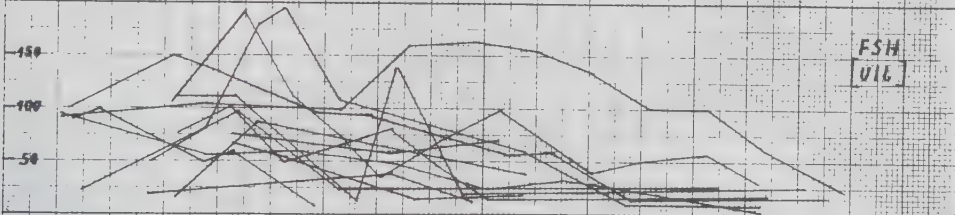


Zyklomet

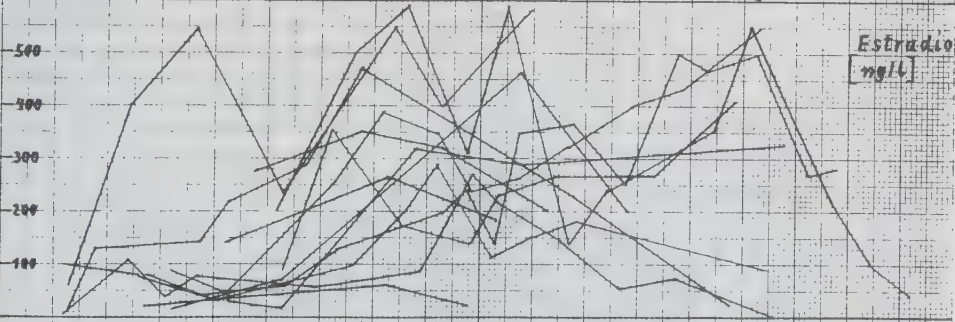
LH  
[U/L]



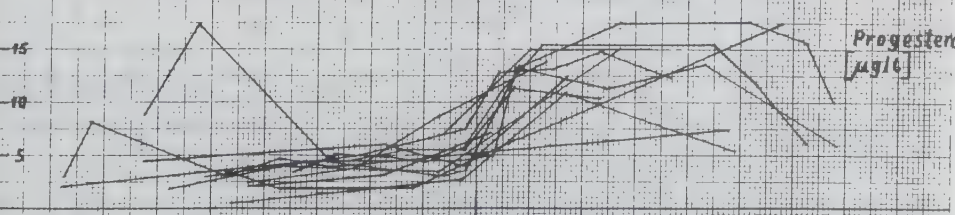
FSH  
[U/L]



Estradiol  
[ng/L]

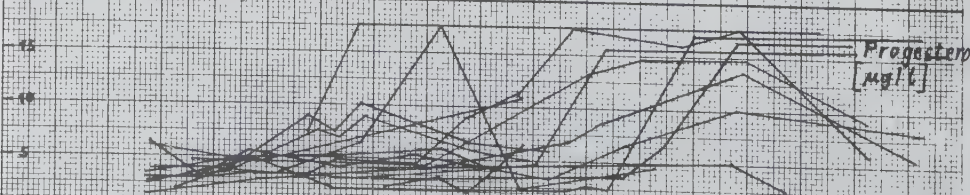
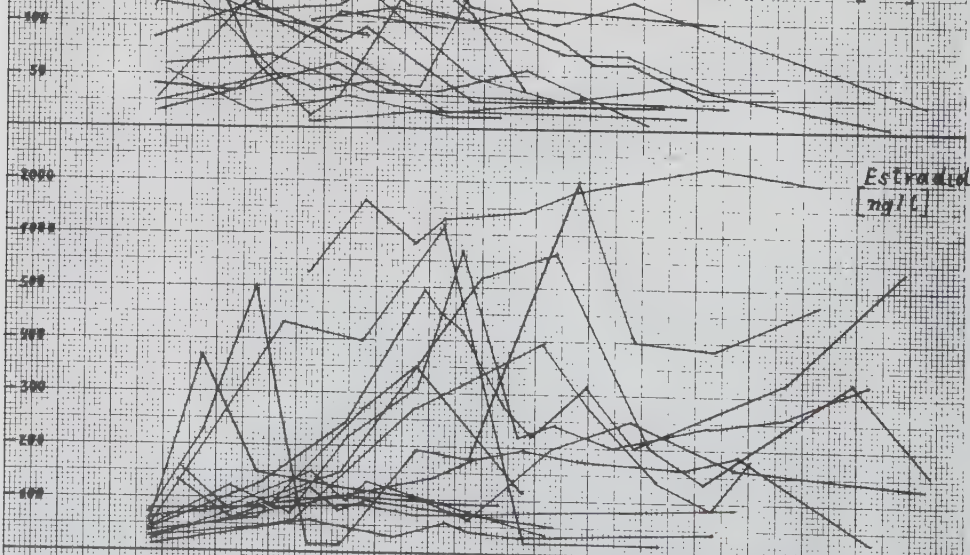
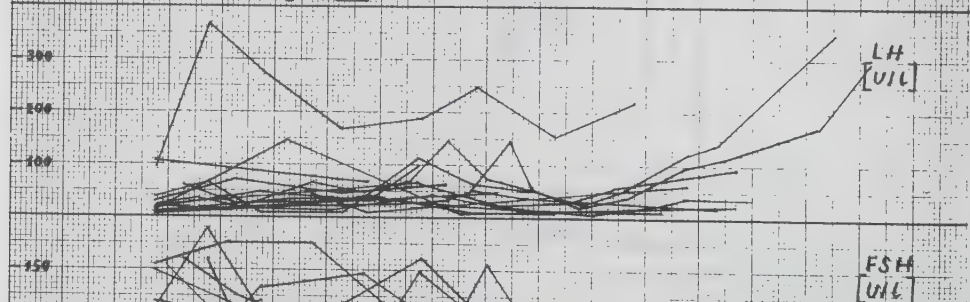
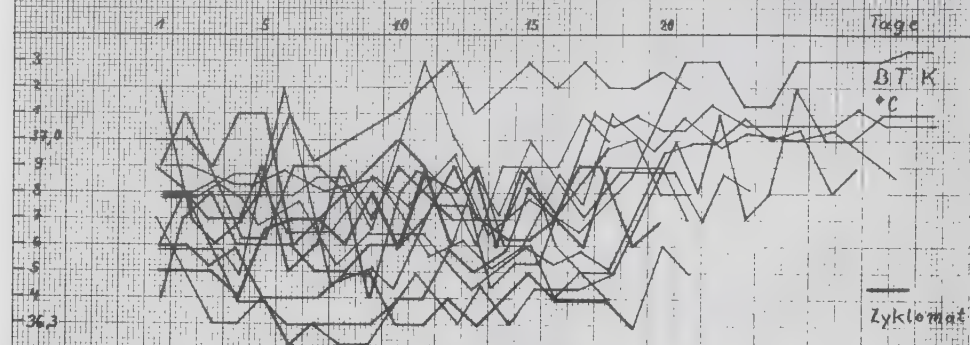


Progesteron  
[µg/L]



Gruppe III, n = 25

- 196 -



## Diskussion

Hormonelle Störungen bei der Frau resultieren meist in Zyklusanomalien wie Oligomenorrhoe und primäre oder sekundäre Amenorrhoe. Eine Zyklusstörung kann hypothalamisch, hypophysär oder ovariell bedingt sein. Eine hormonelle Dysfunktion, deren Ursache "oberhalb" der Hypophyse liegt und bei der das Hypothalamus-Hormon Gn-RH ungenügend oder gar nicht gebildet oder abgegeben wird, bezeichnet man als hypothalamische Amenorrhoe oder hypothalamische Ovarialinsuffizienz ( 52 ). Da die Bestimmung von Gn-RH mit radioimmunologischen Methoden nicht möglich ist, kann auf diesem Weg keine hypothalamische Ovarialinsuffizienz diagnostiziert werden. Deshalb vermutet man eine hypothalamische Ovarialinsuffizienz immer dann, wenn eine Störung in Hypophyse oder Ovarien ausgeschlossen werden kann ( 52 ).

Als Ursachen der zentralen (hypothalamischen) Amenorrhoe werden unter anderem psychische Belastungen diskutiert. Dies erklärt sich mit der nervalen Beeinflussung der Hypothalamussekretion ( 33 ). Ein psychisches Trauma kann über das limbische System Aktivitätsänderungen im Hypothalamus bewirken und damit Störungen bei der Bildung und Sekretion von Gn-RH ( 22, 64, 77, 87 ). Als Sonderfall der zentralen Amenorrhoe gilt die Anorexia nervosa, eine Psychoneurose ( 41, 77 ).

Endorphine (vom Organismus selbst synthetisierte Verbindungen mit Opiat-ähnlicher Wirkung ( 49 )) scheinen ebenfalls an der Funktionssteuerung des Hypothalamus mitzuwirken ( 69 ).

Auch verschiedene Medikamente können für eine zentrale Ovarialinsuffizienz verantwortlich sein: Barbiturate ( 3 ), bestimmte Psychopharmaka oder Phenothiazinpräparate können die hypothalamische Funktion ungünstig beeinflussen, wahrscheinlich über eine Aktivitätsänderung der Neurotransmitter im Hypothalamus ( 77 ).

Nach Einnahme von oralen Kontrazeptiva kann ebenfalls eine hypothalamische Amenorrhoe auftreten. Es handelt sich dabei wohl um eine zu starke zentrale Hemmung, die besonders bei zykluslabilen Frauen und nach gestagenbetonten Ovulationshemmern beobachtet wird ( 23, 41, 79 ).

Sehr häufig findet sich jedoch keine faßbare Ursache der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz.

Bisher wurde bei Oligomenorrhoe und Amenorrhoe eine Therapie mit Clomiphen oder Humangonadotropinen verwendet. Seit etwa drei Jahren gibt es die Möglichkeit einer Behandlung mit dem Hypothalamushormon Gn-RH ( 43, 51, 52, 53, 54, 70, 78 ).

Die Struktur von Gn-RH wurde vor ca. zehn Jahren ermittelt ( 73 ). Die Darstellung gelang erstmals aus Schweinehypophysen: es handelt sich um ein Dekapeptid mit der Aminosäuresequenz  $\text{pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH}_2$ , das Molekulargewicht beträgt 1181 ( 73, 74 ). Bildungsort

des Gn-RH ist der Hypothalamus mit seinen Kerngebieten am Tuber cinereum ( 41 ). Die Ausschüttung von Gn-RH scheint der Nucleus arcuatus zu regulieren ( 4, 63, 66 ). Der Hypothalamus ist über den Tractus tuberohypophyseus mit dem portalen Kapillarsystem der Hypophyse verbunden ( 34 ). Die intrazerebrale Übermittlung erfolgt neurohumeral; als Überträgerstoffe (Neurosekrete) kommen Acetylcholin, Noradrenalin, Serotonin und Dopamin in Frage ( 41 ).

Gn-RH stimuliert über die Aktivierung des Adenylat-Zyklase Systems die Bildung und Freisetzung von LH und in geringerem Maße auch von FSH ( 33 ). Aus diesem Grund wird eine Identität von LH-RH und FSH-RH diskutiert. LH-RH und FSH-RH werden deshalb unter der Bezeichnung Gn-RH zusammengefaßt. Bis heute besteht aber in diesem Punkt keine einheitliche Meinung ( 1, 24, 39, 60, 73, 75, 86 ).

Zur näheren Erforschung des Wirkungsmechanismus von Gn-RH wurden zahlreiche Tierexperimente durchgeführt. An Ratten ließ sich das "klassische" Konzept der zentralnervösen Kontrolle der Gonadotropine bestätigen ( 80 ). Neue Erkenntnisse über die Physiologie der Gn-RH Regulation brachten Versuche mit Rhesusaffen, da diese einen ähnlichen menstruellen Zyklus wie Menschen haben ( 46 ).

So wurde an ovariectomierten Rhesusaffen, denen man eine Hypothalamusläsion beigebracht hatte, gezeigt:

1. Bei Dauerinfusion von Gn-RH trat eine Desensibilisierung der Hypophyse ein und es kam deshalb zum Stop der Gonadotropinausschüttung (Down-Regulation) ( 20 ).

2. Durch Gn-RH Gabe in konstanter Menge und gleichbleibenden Abständen von jeweils ein bis zwei Stunden (intermittierend) wurde eine normale Gonadotropinfreisetzung erreicht. Waren die Abstände kürzer, oder war die Dosis zu hoch, resultierte ebenfalls ein Abfall der Gonadotropine im Serum ( 5, 47 ).

3. Die Synthese und Sekretion von LH und FSH aus der Hypophyse konnte nur in Anwesenheit von Gn-RH erfolgen ( 14, 48 ).

4. Die Gabe von Östradiol, bei gleichbleibender Methode der Gn-RH Substitution, führte zur Abnahme der LH- und FSH-Sekretion. Dies zeigt, daß der Feed-back-Mechanismus auf Hypophysenebene stattfindet ( 48, 59 ).

Auch beim Menschen wurden diese Ergebnisse im Wesentlichen bestätigt:

1. Nach Dauerinfusion von Gn-RH wurde die Hypophyse "desensibilisiert" ( 10, 65 ).

2. Ein 60- bis 180-minütiger Zeitabstand zwischen den einzelnen Gn-RH-Gaben erwies sich für die Stimulation der Hypophyse am günstigsten ( 71 ).

Langwirkende Gn-RH-Analoga, sowie zu hohe Einzeldosen, führten zu einer verminderten Ansprechbarkeit der Hypophyse ( 10, 27, 30 ). Nur eine kontinuierliche Substitution der gleichen Menge in derselben Frequenz von etwa 90 Minuten erzielte eine Normalisierung der Gonadotropinsekretion ( 50, 85 ).

3. Die Regulation durch ovarielle Steroide findet in

Höhe der Hypophyse statt ( 6, 19, 37, 88 ).

4. Gn-RH stimulierte nicht nur die Sekretion, sondern auch die Neusynthese von LH und FSH ( 72 ). Zusammenfassend läßt sich feststellen: die Hypophyse kann nur bei Anwesenheit des Hypothalamushormons Gn-RH die Hormone LH und FSH produzieren und sezernieren ("permissive" Funktion des Hypothalamus ( 85 )). Eine normale ovarielle Reaktion kommt dann zustande, wenn Gn-RH die Hypophyse in pulsatilem, ein- bis zweistündigem Rythmus stimuliert.

Bereits 1971 konnte man erste Erfolge bei der Ovulationsauslösung mit Gn-RH beobachten ( 73, 91 ). Gleichzeitig wurde erkannt, daß Gn-RH nur bei Frauen mit gestörter hormoneller Funktion und in relativ niedriger Dosierung ovulationsinduzierend wirkt, in hoher Dosierung und bei gesunden Frauen hemmt es dagegen den Eisprung ( 10, 32, 73, 74 ). Dies führte zu der Vermutung, daß Gn-RH auch zur Kontrazeption geeignet sei ( 16, 61, 73, 74 ). Neuere Versuche schienen das zu bestätigen ( 16, 32, 61 ). Bei hoher Dosierung (1 x tgl. 0,4 mg Gn-RH intranasal) ergaben sich beispielsweise 92% anovulatorische Zyklen, in niedrigerer Dosis ( 1 x tgl. 0,1 mg Gn-RH) nur noch 69% ( 32 ). Schwierigkeiten bei Therapieversuchen mit Gn-RH ergaben sich häufig durch dessen kurze Halbwertszeit. Man versuchte deshalb mit langwirkenden Analoga wie D-Ser(TBU)6-LH-RH-EA bessere Ergebnisse zu erzielen ( 11, 12, 21, 25, 30, 31 ).

Meist kam es jedoch durch zu starke Impulse zu einer verminderten Ansprechbarkeit der Hypophyse ( 21, 25, 29, 30 ).

Bei der intravenösen Applikation von Gn-RH wurden verschiedene Möglichkeiten untersucht: Ovulationen wurden mit zwei Infusionen am 5. und 15. Zyklustag (0,1 mg Gn-RH für acht Stunden), sowie mit einer zusätzlichen intravenösen Injektion (0,1 mg Gn-RH) nach der ersten Infusion ausgelöst ( 74 ). Weitere Versuche mit Infusionen folgten ( 12, 15, 19, 84 ). Es wurde z.B. festgestellt, daß Patientinnen mit einer Amenorrhoe schwereren Grades (Clomiphen-negativ) bei Infusionen mit hohen Gn-RH-Dosen (0,6 mg für sechs Stunden) und zusätzlichen subcutanen Injektionen (0,4 mg) ovulierten, Patientinnen mit einer Amenorrhoe leichteren Grades (Clomiphen-positiv) jedoch nicht ( 84 ).

Vorherige Behandlung mit Clomiphen und anschließende Infusionen mit Gn-RH (0,05 mg für vier Stunden) zur Ovulationsinduktion resultierte in zwölf von 15 Fällen mit einer Ovulation ( 40 ). Auch nach Stimulation der Follikelreifung mit Humanmangonadotropinen wurde mit Gn-RH durch eine Infusion (0,05 mg pro Stunde für zwei bis acht Stunden) der Eisprung induziert ( 12 ).

Gn-RH-Infusionen mit nur 0,001 mg pro Minute über ca. vier Stunden zeigten eine Wirkung auf die Fol-

likelreifung ( 19 ).

Ebenso führten einzelne intravenöse Injektionen mit Gn-RH (0,5 mg 3 x tgl. über vier Wochen) zu Ovulationen ( 62 ). Eine Patientin injizierte sich selbst über eine gelegte intravenöse Kanüle Gn-RH. Die Dosis betrug 0,02 mg und wurde alle zwei Stunden gespritzt, nachts wurde die Behandlung unterbrochen. Das Experiment wurde 90 Tage ohne Unterbrechung fortgesetzt, während des dritten Zyklus wurde die Patientin schwanger ( 78 ).

Intramuskuläre Injektionen brachten auch gute Ergebnisse ( 91 ): zehn Tage lang wurde Gn-RH i.m. injiziert (0,05 mg). Begonnen wurde am 5. Tag einer Progesteron-induzierten Blutung. Bei zehn Patientinnen mit hypothalamischer Amenorrhoe resultierten vier Ovulationen und zwei Schwangerschaften.

Subcutane Injektionen erwiesen sich ebenfalls als akzeptable Methode ( 17, 28, 38, 43, 54, 55 ). Beispielsweise wurden dreizehn Patientinnen auf diese Weise behandelt, sechs davon mit hypothalamischer Amenorrhoe. Nachdem sie sich selbst vom 1. bis 28. Zyklustag Gn-RH (1 mg 2 x tgl.) subcutan injiziert hatten, ovulierten acht Patientinnen, fünf wurden schwanger ( 28 ).

In einem anderen Fall wurde eine kleine programmierte Pumpe benützt: mit dieser Pumpe (von einer Batterie betrieben, Gewicht 181 g) wurde Gn-RH subcutan in die Bauchhaut injiziert (0,001 mg für 3,4 Minuten alle 62,5 Minuten). Die Behandlung dauerte 35 Tage. Das Ergebnis: Ovulation und Schwangerschaft ( 43 ).

Bei einer Patientin mit Kallmann-Syndrom wurde eine automatische Infusionspumpe verwendet, mit der Gn-RH subcutan (25 ng/kg in zwei-stündigen Intervallen für 27 Tage) injiziert wurde. Eine Ovulation resultierte ( 17 ).

In einem anderen Versuch wurde eine tragbare Infusionspumpe benützt, die allerdings nur nachts arbeitete: ein Follikel reifte ( 38 ).

Das Hormon Gn-RH in Form von Nasensprays: wurde einerseits zur Ovulationsinduktion ( 67, 68 ) gegeben, andererseits zur Kontrazeption ( 32, 61 ). In beiden Fällen kamen Gn-RH-Analoga zur Anwendung wie D-Ser(TBU)6-EA-10-LRH oder D-Ser(But)6-LH-RH-(1-9)-nonapeptid-ethylamid. Zur Ovulationsauslösung wurden die Gn-RH-Analoga in niedriger, zur Kontrazeption in hoher Dosierung verwendet.

Wie aus den verschiedenen Arbeiten hervorgeht, hat sich letztlich die pulsatile Applikation von Gn-RH als die beste Methode zur Ovulationsinduktion erwiesen ( 17, 38, 43, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 70, 78 ). Die pulsatile Gn-RH Substitution wurde entweder mit einzelnen Injektionen durchgeführt ( 28, 50, 51, 78 ), oder es kamen kleine automatische Infusionspumpen zum Einsatz ( 17, 38, 43, 52, 53, 54, 55 ). Für beide Arten eignete sich sowohl die intravenöse als auch die subcutane Applikation.

"Hormonpumpen" waren in der medizinischen Praxis

schon seit einiger Zeit bekannt und werden z.B. von Diabetikern zur Insulintherapie benützt ( 9, 13, 36 ).

In Deutschland ist der "Zyklomat" die erste tragbare "Hormonpumpe" speziell zur Gn-RH Substitution ( 52, 53, 54, 55 ). Die Ergebnisse, die mit dem "Zyklomat" erzielt werden, fallen unterschiedlich aus. Die Resultate von Leyendecker, der den "Zyklomat" konzipierte, sind gut: er berichtet von einer 100% Ovulationsrate ( 53, 54, 55 ). Die jeweils verwendete Dosis richtet sich nach den verschiedenen Schweregraden der Amenorrhoe (2,5, 5, 10, 15 bzw. 20 µg Gn-RH pro Puls) ( 54, 55 ). Bei 60 bis 80% der Patientinnen stellt sich eine Gravidität ein ( 53, 54, 55 ). Bei den Patientinnen, bei denen keine Schwangerschaft eintritt, sog. "ungünstige Paare", macht Leyendecker nicht-hormonelle Ursachen wie etwa einseitigen Tubenverschluß oder eine Asthenozoospermie des Ehemannes für das Ausbleiben der Gravidität verantwortlich ( 53, 54, 55 ).

Obwohl in der vorliegenden Arbeit nach einem ähnlichen Behandlungsschema vorgegangen und eine ähnliche Patientenauswahl getroffen wurde, kann die hohe Ovulations- und Schwangerschaftsrate von Leyendecker nicht bestätigt werden. Bei unseren Patientinnen ergibt sich mit der pulsatilen Gn-RH-Therapie eine Ovulationsrate von insgesamt 81,8% , die Anzahl der erzielten Schwangerschaften

beträgt bei 33 Patientinnen 11 (33,3%).

Sieben Patientinnen reagieren auf die Gn-RH Gabe nicht ausreichend und ovulierten nicht.

Es ist möglich, daß die Gn-RH infusion in einem Behandlungszyklus zu früh abgebrochen wurde. In sechs Fällen muß die Diagnose einer hypothalamischen Ovarialinsuffizienz auf Grund einer mangelhaften Gn-RH Sekretion möglicherweise korrigiert werden: fünf der sieben Patientinnen, die nicht ovulierten, zeigen beim LH-RH-Test eine stark positive Reaktion. Das läßt in diesen Fällen auf eine Dysfunktion zwischen Hypophyse und Ovar schließen.

Bemerkenswert ist, daß die Ovulationsauslösung mit pulsatiler Gn-RH Substitution auch bei hyperprolaktinämischen Frauen mit sekundärer Amenorrhoe gelang. Das unterstützt die Vorstellung, daß die Zyklusanomalien bei der Hyperprolaktinämie hauptsächlich durch eine hypothalamische Störung, d.h. Gn-RH-Mangel, verursacht werden.

Über Ovulation und Gravidität nach intermittierender Gn-RH Gabe bei einer Patientin mit Kallmann-Syndrom berichtet Keogh zum ersten Mal ( 43 ). Auch hier zeigen die Erfahrungen mit einem solchen Fall, daß bei einer Patientin mit vermutlich völligen Mangel an Gn-RH eine Schwangerschaft durch die pulsatile Gn-RH Substitution erzielt werden kann.

Im Vergleich mit den Ergebnissen von Clomiphen oder Gonadotropinen bei der Ovulationsinduktion zeigen sich mit dem "Zyklomat" ähnliche Resultate. Auf Clomiphen ovulieren 60 bis 70% der behandelten Frauen, Schwangerschaften werden in 30 bis 35% der Fälle angegeben ( 35, 41, 77 ). Bei der Anwendung von Human-gonadotropinen wird über eine Ovulationsrate von ca. 80% berichtet, die Anzahl der Schwangerschaften kann auf über 50% steigen ( 35, 41, 77 ).

Im Gegensatz zur Therapie mit Clomiphen oder Gonadotropinen ist die pulsatile Gn-RH Infusion mit deutlich geringeren Nebenwirkungen verbunden. Bei Clomiphen und besonders bei Humangonadotropinen ist die Möglichkeit einer Überstimulierungsreaktion der Ovarien relativ groß ( 76, 77 ). Die Humangonadotropine bestehen aus FSH und LH und wirken direkt auf die Ovarien. Bei zu hoher Dosierung kommt es deshalb oft zu Zystenbildung oder Mehrlingsschwangerschaften ( 7, 56 ). Mit der Substitution von Gn-RH wird dagegen die körpereigene, hypophysäre Kontrolle nicht umgangen, da die Hypophyse stimuliert wird und nicht unmittelbar das Ovar ( 50 ).

Ein weiterer Vorteil der Gn-RH Behandlung ist die, im Gegensatz zur HMG/HCG Therapie, relativ einfache Dosisbestimmung. Gn-RH ist bisher mit dem "Zyklomat" Set in zwei Dosierungen erhältlich: 0,8 mg (5 µg/Puls) und 3,2 mg (20 µg/Puls). Die Dosierung richtet sich nach der Schwere der Amenorrhoe, bei leichteren Fällen kann die niedrige Dosis versucht werden.

Ein Nachteil der "Zyklomat"-Therapie entsteht durch

die hohen Kosten: der Preis für die Pumpe beläuft sich auf DM 4000.- . Die Pumpe wird der Patientin von der Klinik kostenlos zur Verfügung gestellt. Das "Zyklomat-Set" bezieht sie privat oder auf Krankenschein, es kostet für die Dosis von 3,2 mg Gn-RH DM 980.- und reicht für eine Behandlung von zehn Tagen. Bei einer durchschnittlichen Thera-  
piedauer von 14,8 Tagen benötigen die meisten Patientinnen zwei "Sets" pro Behandlungszyklus. Seit März 1981 gibt es ein "Zyklomat-Set" mit 0,8 mg Gn-RH im Handel, dadurch verringern sich die Kosten auf ca. DM 700.- für ein "Set". Ein Behandlungszyklus mit Humangonadotropinen kostet rund DM 600.- (gerechnet für 20 Ampullen HMG, sowie drei Ampullen HCG). Die Therapie mit Clomiphen ist vergleichsweise preiswert, zehn Tabletten "Dyneric" kosten DM 45.-.

Positiv wurde die Behandlung mit dem "Zyklomat" von den Patientinnen selbst aufgenommen. Die betroffenen Frauen fühlten sich durch die äußeren Umstände weniger belastet, als etwa bei der Therapie mit Gonadotropinen, wobei die Patientinnen ungefähr zwei Wochen lang täglich in die Klinik kommen müssen, um eine intramuskuläre Injektion zu erhalten. Der Venenkatheter des "Zyklomat" wird einmal gelegt und dann kann sich die Patientin ungehindert damit bewegen. Sie muß zwar auch zu Kontrolluntersuchungen in die Klinik, jedoch nicht so oft. Der Venenkatheter und die Pumpe im Gürtel wurden von den Patientinnen gut toleriert. Durch ihre starke

Motivation, den oft langjährigen Kinderwunsch, nahmen sie gerne Unbequemlichkeiten in Kauf. Im Beruf und bei der Hausarbeit behinderte der "Zyklomat" kaum. Vor allem Patientinnen, die mehrmals mit dem "Zyklomat" behandelt wurden, gaben an, daß sie den Katheter und den Gürtel mit der Pumpe im dritten oder vierten Behandlungszyklus kaum noch bemerkten.

Mit der Gn-RH Infusion kann auch die Hypophysenfunktion getestet werden, da eine einmalige Gn-RH-Injektion wie beim LH-RH-Test noch keine große Aussagekraft hat ( 53 ). Dabei wird lediglich die aktuelle sekretorische Kapazität der Hypophyse geprüft ( 8 ). Die längerdauernde pulsatile Gn-RH Substitution müßte eine bessere Diagnose ermöglichen. Auch ändert sich die Reaktionsfähigkeit der Hypophyse gegenüber Gn-RH im Verlauf des Zyklus: sie ist während der Follikelphase am geringsten und während der Ovulationsphase am stärksten ( 88 ). Diese zyklusbedingten Unterschiede lassen eine Abhängigkeit der Hypophysenreaktion von der Serumkonzentration der Östrogene vermuten. So hatten auch Patientinnen unter Gn-RH keine Ovulation, die bei diesem Zyklus niedrige Östradiolwerte aufwiesen (G.H., S.I., T.R.).

Es ist ebenfalls möglich, daß bei Patientinnen, die mit dem "Zyklomat" nicht ovulierten, eine ovarielle Störung (z.B. Polycystische Ovarien) vorlag, besonders, wenn sie hypergonadotrop waren (A.I., M.A., N.H.).

Die größte Erfolgsrate mit dem "Zyklomat" ist bei Patientinnen mit endogenem Gn-RH-Mangel und normaler Funktionsfähigkeit von Hypophyse und Ovar zu erwarten.

### Zusammenfassung

Die vorliegende Untersuchung berichtet über die Behandlung mit pulsatiler Substitution von Gn-RH bei 33 Patientinnen mit hypothalamischer Oligomenorrhoe und Amenorrhoe, Hyperprolaktinämie und Kallmann-Syndrom. Gn-RH wurde mit einer kleinen tragbaren Pumpe ("Zyklomat") über einen peripheren Venenkatheter in 90-minütigen Abständen in die Blutbahn abgegeben. Es wurden 54 Behandlungszyklen durchgeführt, die Gn-RH-Dosis betrug bei 50 Zyklen 3,2 mg (20 µg/Puls), bei zwei Zyklen verwendete man 0,8 mg (5 µg/Puls), zwei Zyklen wurden mit 0,8 mg begonnen und mangels ausreichender Wirkung mit 3,2 mg fortgesetzt.

Die Patientinnen wurden entsprechend dem Ergebnis von Gestagen- und Clomiphen-Test in drei Gruppen aufgeteilt. Bei diesen ergaben sich folgende Ergebnisse:

Gruppe I (positiver Gestagen- und Clomiphen-Test): elf Patientinnen wurden in 17 Zyklen mit je 3,2 mg Gn-RH behandelt: durchschnittliche Dauer 12 Tage, Ovulationsrate 100%, Schwangerschaftsrate 45,4% , (eine Fehlgeburt).

Gruppe II (positiver Gestagen- und negativer Clomiphen-Test): sieben Patientinnen wurden in elf Zyklen mit Gn-RH behandelt, Dosis neun mal 3,2 mg, zwei mal 0,8 mg: mittlere Dauer 16 Tage, Ovulationsrate 85%, keine Gravidität.

Gruppe III (negativer Gestagen- und Clomiphen-Test): 15 Patientinnen wurden während 25 Zyklen mit Gn-RH therapiert, Dosis je 3,2 mg, (zweimal Beginn mit 0,8 mg, Fortsetzung mit 3,2 mg). Dauer

durchschnittlich 16 Tage, Ovulationsrate 66,6%, Schwangerschaftsrate 40%, (zwei Fehlgeburten). Nebenwirkungen waren selten. Geringgradige Ovarialzystenbildung als Folge einer Überstimulierung wurde bei vier Patientinnen festgestellt. Leichte Thrombophlebitiden zeigten sich bei sieben Patientinnen, ein Behandlungszyklus mußte wegen Thrombophlebitis vorzeitig beendet werden.

Im Vergleich zu herkömmlichen Behandlungsmethoden mit Clomiphen oder Humangonadotropinen ließen sich ähnliche Resultate hinsichtlich Ovulations- und Schwangerschaftsrate vermerken. Die Nebenwirkungen waren deutlich geringer. Die Relation zwischen Kosten und Aufwand war beim "Zyklomat" günstiger als bei der Behandlung mit Gonadotropinen.

Die pulsatile Substitution von Gn-RH mit dem "Zyklomat" kann als Alternative zu den bisherigen Methoden (Clomiphen, HMG/HCG) in Betracht gezogen werden. Wesentlicher Vorteil ist nach den vorliegenden Ergebnissen die relative Sicherheit vor Überstimulierung mit deren Folgen. Die größten Erfolgsaussichten bestehen bei Patientinnen mit einer hypothalamischen Störung (Gn-RH-Mangel) und normaler Stimulierbarkeit von Hypophyse und Ovar.

Literaturverzeichnis

1. Aksel, S.: Luteinizing hormone-releasing hormone and the human menstrual cycle.  
Am. J. Obstet. Gynecol. 135 (1): 96, 1979
2. Aparicio, N. J., et al.: Pituitary and ovarian response to acute stimulation with LH-RH in normal and anovulatory women.  
Int. J. Fertil. 22 : 6, 1977
3. Arendash, G. H., et al.: A characterization of the effects of pentobarbital on episodic LH-release in ovariectomized rats.  
Neuroendocrinology 27 (5-6): 204, 1978
4. Barry, J.: Characterization and topography of LH-RH neurons in the human brain.  
Neurosci. Lett. 3 : 287, 1976
5. Belchetz, P. E., et al.: Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone.  
Science 202 : 631, 1978
6. Bergh, T., et al.: Serum prolactin and gonadotropin levels before and after luteinizing hormone-releasing hormone in the investigation of amenorrhea.  
Br. J. Obstet. Gynecol. 85 (12): 945, 1978
7. Bettendorf, G.: Die Behandlung der Anovulation mit Gonadotropinen.  
Gynäkologe 1 : 130, 1969
8. Böhm, P., et al.: Limited significance of the LRH-test in the diagnosis of ovarian dysfunction.  
Acta Endocrinol. (Copenh.) 89 (3): 438, 1978

9. Bojsen, J., et al.: Patient-controlled portable insulin infusion pump in diabetics.  
*Diabetes* 28 (11): 974, 1979
10. Bompioni, A., et al.: Pulsatile patterns of LH-release during constant LH-RH infusion in normal women and women with amenorrhea.  
In: Carenza, L., et al., ed. *Clinical psychoneuro-endocrinology in reproduction*. London, Academic Press, 1978. Vol. 22 : 401, 1979
11. Botella-Llusià, J., et al.: Trial of a new analogue of LH-RH in normal subjects and in cases of anovulatory sterility.  
*Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 56 (4): 337, 1977
12. Breckwoldt, M., et al.: Synthetic LH-RH as a Therapeutic agent.  
*Acta Endocrinol. (Copenh.)* 75 : 209, 1974
13. Carlson, G. A., et al.: A portable insulin infusion system with a rotary solenoid-driven peristaltic pump.  
*Med. Prog. Technol.* 8 (1): 49, 1980
14. Carmel, P. W., et al.: Pituitary stalk portal blood collections in rhesus monkeys: evidence for pulsatile release of gonadotropin-releasing hormone.  
*Endocrinology* 99 : 243, 1976
15. Caro, F. J., et al.: Pituitary-ovarian axis responsivity to prolonged gonadotropin releasing hormone infusion in normal and hyperprolactinemic women.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 50 : 999, 1980
16. Corbin, A., et al.: Peptide contraception: antifertility properties of LH-RH analogues.  
*Int. J. Gynecol. Obstet.* 16 (5): 359, 1979
17. Crowley, J., et al.: Stimulation of the normal menstrual cycle in Kallman's syndrome by pulsatile administration of LH-RH.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51 : 173, 1980

18. Dericks-Tan, J. S. E., et al.: The effect of D-Ser TBU 6-LH-RH-EA 10 upon gonadotropin release in normally cyclic women.  
J. Clin. Endocrinol. 45 : 597, 1977
19. De-Kretser, D. M., et al.: Patterns of serum LH and FSH in response to 4-hour infusions of luteinizing hormone-releasing hormone in normal women during menstrual cycle, on oral conception.  
J. Clin. Endocrinol. Metab. 46 (2): 227, 1978
20. Ferin, M., et al.: Pituitary and ovarian hormonal response to 48 h gonadotropin-releasing hormone (Gn-RH) infusions in female rhesus monkeys.  
Acta Endocrinol. (Copenh.) 89 (1): 48, 1978
21. Ferland, L., et al.: Inhibitory activity of analogues of luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) in vitro and in vivo.  
Clin. Endocrinol. (Oxf.) 5 Suppl.: 2795, 1976
22. Frick, V., Schindler, A. E.: Erste Ergebnisse einer Untersuchung der psychologischen, gynäkologischen und endokrinologischen Beziehungen bei sekundärer Amenorrhoe.  
Med. Welt 23 : 1934, 1972
23. Fries, H., Nillius, S. J.: Psychological factors, psychiatric illness and amenorrhea after oral contraception treatment.  
Acta Psychiat. Scand. 49 : 653, 1973
24. Fuchs, S., et al.: On the existence and separation of the follicle stimulating hormone from the luteinizing hormone-releasing hormone.  
Biochem. Biophys. Res. Commun. 88 (1): 92, 1979
25. Gay, V. L.: The hypothalamus: physiology and clinical use of releasing factors.  
Fertil. Steril. 23 : 50, 1972

26. Geiger, R., et al.: Biochemical study of LH-RH.  
Biochem. Biophys. Res. Commun. 45 : 767, 1971
27. Gonzales-Barzena, D., et al.: Effects of synthetic LH-RH administrated by different routes. Hypothalamic and hypophysiotropic hormones: clinical and physiological studies.  
Amsterdam, Excerpta Medica, p. 291, 1973
28. Hammond, C. B., et al.: Ovulation induction with luteinizing hormone-releasing hormone in amenorrhoic, infertile women.  
Am. J. Obstet. Gynecol. 135 : 924, 1979
29. Hanker, J. P., et al.: Gonadotropin release during chronic administration of D-Ser(TBU)6-LH-RH-EA in functional amenorrhea.  
Acta Endocrinol. (Copenh.) 89 (4): 625, 1978
30. Hanker, J. P., et al.: Frequency-modulated pulsatile LH-RH substitution in hypothalamoamenorrheic women.  
Acta Endocrinol. (Copenh.) 240 : 75, 1981
31. Hanker, J. P., et al.: Gonadotropin release during repeated administration of D-Leu 6-des-Gly-10-LH-RH-EA at different stages of the menstrual cycle and in functional amenorrhea.  
Int. J. Fertil. 25 (1): 7, 1980
32. Hardt, W., et al.: Der Einfluß der Dauermedikation des LH-RH-Analogons Buserelin auf die Zyklusregulation.  
Geburtsh. Frauenheilkd. 11 (41): 791, 1981
33. Harper, H. A., Löffler, G., Petrides, P. E., and Weiss, L.: Physiologische Chemie.  
Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1975
34. Harris, G. W.: Neural control of the pituitary gland.  
London: Edward Arnold, 1955

35. Insler, V., Lunenfeld, B.: Sterilität.  
Berlin: Grosse, 1977
36. Irsigler, K., et al.: Preprogrammed insulin infusion with a portable pump system.  
Horm. Metab. Res. (Suppl.) 8 : 193, 1979
37. Jaffe, R. B., et al.: The role of estradiol in modulating LH and FSH response to gonadotropin-releasing hormone.  
Curr. Top. Mol. Endocrinol. 3 : 211, 1976
38. Jakobson, R. I., et al.: Pulsatile subcutaneous nocturnal administration of Gn-RH by a portable infusion pump in hypogonadotropic hypogonadism: initiation of gonadotropin responsiveness.  
J. Clin. Endocrinol. Metab. 49 (4): 652, 1979
39. Katz, M., et al.: Plasma estradiol response to synthetic follicle stimulating hormone/luteinizing hormone-releasing hormone in patients with secondary amenorrhea.  
J. Obstet. Gynecol. Brit. Commonw. 81 : 791, 1974
40. Keller, P. J., et al.: Induction of ovulation by syntetic luteinizing hormone releasing factor in infertile women.  
Lancet 2 : 570, 1972
41. Keller, P. J.: Hormonale Störungen in der Gynäkologie.  
Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2 , 1980
42. Keller, P. J.: Die Therapie der gestörten Ovarialfunktion mit LH-RH.  
Gynäk. Rdsch. 17 : 173, 1977
43. Keogh, E. J., et al.: Ovulation induction with intermittent subcutaneous LH-RH (letter).  
Lancet 1 (8212): 147, 1981

44. Kern, G.: Gynäkologie  
Stuttgart: Thieme, 1 , 1970
45. Kistner, R. W.: Sequential use of clomiphen citrate and human menopausal gonadotropin in ovulation induction.  
Fertil. Steril. 27 : 72, 1972
46. Knobil, E.: On the control of gonadotropin secretion in the rhesus monkey.  
Recent. Prog. Horm. Res. 30 : 1, 1974
47. Knobil, E.: The neuroendocrine control of the menstrual cycle.  
Recent. Prog. Horm. Res. 36 : 53, 1980
48. Knobil, E., et al.: Control of the rhesus monkey menstrual cycle: permissive role of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone (Gn-RH).  
Science 207 : 1371, 1980
49. Kuschinsky, G., Lüllmann, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.  
Stuttgart: Thieme 8 , 1978
50. Leyendecker, G.: The pathophysiology of hypothalamic ovarian failure: diagnostic and therapeutic considerations.  
Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 9 : 175, 1979
51. Leyendecker, G., et al.: Induction of ovulation with chronic intermittent (pulsatile) administration of LH-RH in women with hypothalamic and hyperprolactinemic amenorrhea.  
Arch. Gynecol. 229 : 177, 1980
52. Leyendecker, G., et al.: Pregnancies following chronic intermittent (pulsatile) administration of Gn-RH by means of a portable pump ("Zyklo-mat") - a new approach to the treatment of infertility in hypothalamic amenorrhea.  
J. Clin. Endocrinol. Metab. 51 : 1214, 1980

53. Leyendecker, G., et al.: Die hypothalamische Ovarialinsuffizienz. Gynäkologe 14 (2): 84, 1981
54. Leyendecker, G., Wildt, L.: Chronisch intermittierende Gabe von Gn-RH. Ein Beitrag zur Physiologie und Pathophysiologie der endokrinen Regulation des menstruellen Zyklus, sowie ein neues Verfahren zur Ovulationsauslösung bei hypothalamischer Amenorrhoe. Therapiewoche, 31 : 6711, 1981
55. Leyendecker, G., Wildt, L.: Die pulsatile Therapie mit Gonadotropin-Releasinghormon (Gn-RH). Geburtsh. Frauenheilkd., in Druck, 1982
56. Lunenfeld, B.: Treatment of anovulation by human gonadotropins. Int. J. Obstet. Gynecol. 125 : 699, 1963
57. Maneschi, M., et al.: Clinical aspects of modifications of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis induced by psychoactive drugs. In: Carenza, L., et al.: Clinical psychoneuroendocrinology in reproduction. London: Academic Press, 22 : 139, 1979
58. March, C. M., et al.: Effect of clomiphen citrate upon amount and duration of human menopausal gonadotropin therapy. Am. J. Obstet. Gynecol. 125 : 699, 1976
59. Nakai, Y., et al.: On the sites of the negative and positive feedback actions of estradiol in the control of gonadotropin secretion in the rhesus monkey. Endocrinology 102 : 1008, 1978
60. Nillius, S. J., et al.: Variation in LH and FSH response to LH-releasing hormone during the menstrual cycle. J. Obstet. Gynecol. Brit. Commonw. 79 : 865, 1972

61. Nillius, S. J., et al.: Chronic treatment with the gonadotropin-releasing hormone agonist D-Ser (TBU)6-EA10-LRH for contraception in women and men.  
Int. J. Fertil. 25 (3): 239, 1980
62. Nillius, S. J., et al.: Successful induction of follicular maturation and ovulation by prolonged treatment with LH-releasing hormone in women with anorexia nervosa.  
Am. J. Obstet. Gynecol. 122 : 921, 1975
63. Palkovits, M., et al.: Luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) content of the hypothalamic nuclei in rats.  
Endocrinology 96 : 554, 1974
64. Peters, F., et al.: Sekundäre Amenorrhoe: Zusammenhänge zwischen endokrinologischen und psychosomatischen Befunden.  
Dtsch. Med. Wochenschr. 103 : 898, 1978
65. Pinto, H., et al.: Evaluation of the gonadotropic responsiveness of the pituitary to acute and prolonged administration of LH/FSH-releasing hormone (LH-RH) in normal females and males.  
Acta Endocrinol. (Copenh.) 91 (1): 1, 1979
66. Plant, T. M., et al.: The arcuate nucleus and the control of gonadotropin and prolactin secretion in the female rhesus monkey (macaca mulatta).  
Endocrinology 102 : 52, 1978
67. Potashnik, G., et al.: Hormonal responses to nasal application of synthetic gonadotropin-releasing hormone in amenorrheic patients pretreated with gonadotropins.  
Int. J. Fertil. 25 (3): 234, 1980

68. Potashnik, G., et al.: Hormonal and clinical responses in amenorrheic patients treated with gonadotropins and a nasal form of synthetic gonadotropin-releasing hormone.  
Fertil. Steril. 29 (2): 148, 1978
69. Quigley, M. E., et al.: Evidence for increased dopaminergic and opioid activity in patients with hypothalamic hypogonadotropic amenorrhea.  
J. Clin. Endocrinol. Metab. 50 : 949, 1980
70. Reid, R. L., et al.: Induction of ovulation and pregnancy with pulsatile luteinizing hormone-releasing factor: dosage and mode of delivery.  
Fertil. Steril. 36 : 553, 1981
71. Römmler, A.: Short-term regulation of LH and FSH secretion in cyclic women.  
Acta Endocrinol. (Copenh.) 87 : 248, 1978
72. Römmler, A., et al.: Short-term regulation of LH and FSH secretion in cyclic women. III. Effects of varying doses of two consecutive LH-RH injections on pituitary and ovarian response.  
Acta Endocrinol. (Copenh.) 90 : 394, 1979
73. Schally, A. V., et al.: Hypothalamic follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) regulating hormone: structure, physiology, and clinical studies.  
Fertil. Steril. 22 : 703, 1971
74. Schally, A. V., et al.: The hypothalamus and reproduction.  
Am. J. Obstet. Gynecol. 114 : 423, 1971
75. Schally, A. V., et al.: The gonadotropin releasing hormone: a single hypothalamic polypeptide regulates the secretion of both LH and FSH.  
Science 173 : 1036, 1971

76. Schmidt-Elmendorff, H., et al.: Vergleichende klinische Untersuchungen von Clomiphen, Cyclofenil und Epimestrol.  
Geburtsh. Frauenheilkd. 37 : 531, 1977
77. Schmidt-Matthiesen, H., et al.: Gynäkologie und Geburtshilfe.  
Stuttgart, New York: Schattauer, 4 , 1979
78. Schoemaker, J., et al.: Pregnancy after prolonged pulsatile administration of luteinizing hormone-releasing hormone in a patient with clomiphene-resistant secondary amenorrhea.  
J. Clin. Endocrinol. Metab. 52 : 882, 1981
79. Smiljanic, N., et al.: Amenorrhea following oral contraception.  
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 59 (3): 261, 1980
80. Szentágothai, J., et al.: Hypothalamic control of the anterior pituitary.  
Akadémiai Kiadó, Budapest, 1972
81. Taubert, H. D.: Die medikamentöse Auslösung der Ovulation mit Clomiphen.  
Gynäkologe 1 : 139, 1969
82. Taubert, H. D., et al.: High doses of estrogen do not interfere with the ovulation inducing effect of clomiphene-citrate.  
Fertil. Steril. 27 : 375, 1976
83. Ufer, J.: Hormontherapie in der Frauenheilkunde.  
Berlin, New York: de Gruyter, 4 , 1972
84. Vakano, R., et al.: Induction of ovulation with synthetic LH-RH.  
Fertil. Steril. 25 : 471, 1974

85. Wildt, L., et al.: Die endokrine Kontrolle des menstruellen Zyklus.  
Gynäkologe 14 (2): 64, 1981
86. Wise, P. M., et al.: Further evidence that luteinizing hormone-releasing hormone also is follicle stimulating hormone-releasing hormone.  
Endocrinology 104 (4): 940, 1979
87. Yaginuma, T.: Progress and therapy of stress amenorrhea.  
Fertil. Steril. 32 (1): 36, 1979
88. Yen, S. S. C., et al.: Pulsatile patterns of gonadotropin release in subjects with and without ovarian function.  
J. Clin. Endocrinol. Metab. 34 : 671, 1972
89. Zander, J.: Der menstruelle Zyklus. In Käser, O., Friedberg, V., Ober, K. G., Thomsen, K., Zander, J.: Gynäkologie und Geburtshilfe, Bd. I  
Stuttgart: Thieme, 1969
90. Zander, J., et al.: Weitere klinische Erfahrungen bei der Behandlung monophasischer Zyklusanomalien mit Clomiphen (Dyneric).  
Geburtsh. Frauenheilkd. 30 : 493, 1970
91. Zárate, A., et al.: Successful induction of ovulation with synthetic luteinizing hormone-releasing hormone in anovulatory infertility.  
Fertil. Steril. 23 : 672, 1972

Herrn Prof. Dr. H. Micken danke ich für die Überlassung des Themas und für seine hilfreiche Mitarbeit.

Mein Dank gilt auch Herrn Oberarzt Dr. D. Berg für seine immer freundliche Unterstützung.

## Lebenslauf

Als zweites Kind des Architekten Erwin Wahl und als fünftes seiner Ehefrau, der Kunstmalerin Gertraud Wahl, wurde ich am 20. Oktober 1951 in München geboren.

1957 bis 1961 besuchte ich die Volksschule in München-Hartmannshofen.

Ab 1961 ging ich auf das Städtische Louise-Schröder-Gymnasium in München und bestand dort 1972 die Reifeprüfung.

1972 bis 1977 studierte ich Kunstgeschichte an der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Im Sommersemester 1978 begann ich das Studium der Medizin, ebenfalls an der LMU München. Im März 1980 legte ich die Ärztliche Vorprüfung ab, im März 1981 den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, im März 1983 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Im April und Mai 1984 bestand ich den schriftlichen und mündlichen Teil des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung.

1972 heiratete ich meinen Mann Dr.med. Jürgen Michael, wir haben einen Sohn (geboren 1972) und eine Tochter (geboren 1982).



